



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
“FERNANDO CABIESES MOLINA”  
Carrera profesional de Medicina Humana**

**“CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: FACTORES PRONÓSTICOS DE  
RECURRENCIA LOCO-REGIONAL, A DISTANCIA Y DE MORTALIDAD EN  
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COMO TRATAMIENTO INICIAL EN  
UN HOSPITAL DE LIMA”**

Tesis para optar el título profesional de:

**MÉDICO CIRUJANO**

Presentado por:

**Gabriel Antonio De la Cruz Ku**

Asesor:

**Daniel Jair Enriquez Vera**

Lima – Perú

2020

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

En la ciudad de Lima, a los 08 días del mes de febrero de 2018, siendo las 15:00 horas, con la asistencia del Jurado de Tesis, Presidido por Alfredo Allagual De La Quintana, los miembros del jurado: Efraín Alarcón Rozas y Pablo Arredondo Manrique, el Bachiller **GABRIEL ANTONIO DE LA CRUZ KÚ**, autor de la tesis Titulada: **"CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: FACTORES PRONÓSTICOS DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA COMO TRATAMIENTO INICIAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS ENTRE LOS AÑOS 2000 - 2010"**, con el fin de optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación y deliberación por parte del Jurado correspondiente, habiendo sido APROBADO CON MENCIÓN MUY BUENA con el calificativo de Dieciséis (16)

Se extiende la presente acta en cinco originales y siendo las 16:16 horas, se da por concluido el Acto Académico de Sustentación.

  
Alfredo Allagual De La Quintana  
DNI 10540024  
Presidente

  
Efraín Alarcón Rozas  
DNI 07632594  
Miembro

  
Pablo Arredondo Manrique  
DNI 10544164  
Miembro

  
Daniel Enriquez Vera  
DNI 45042385  
Asesor

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama triple negativo (CMTN), tiene una alta heterogeneidad y pobre pronóstico. Algunos estudios han reportado diferencias en prevalencia y pronóstico de acuerdo a la población. En efecto, los latinos y afroamericanos tienen un alto porcentaje de este subtipo de cáncer de mama. El objetivo fue determinar los factores pronósticos demográficos, clínico-patológicos y terapéuticos de recurrencia loco-regional, a distancia y de mortalidad de pacientes peruanos con CMTN que fueron a cirugía como primera alternativa.

**Materiales y métodos:** Se diseñó un estudio analítico retrospectivo, de corte longitudinal con pacientes diagnosticados de CMTN unilateral en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el año 2000 al 2010. Los pacientes incluidos fueron de los estadios clínicos (1) según la “*American Joint Committee on Cancer*” (AJCC) I-IIIa sometidos a cirugía como tratamiento inicial. Los porcentajes de supervivencia fueron calculados por el método Kaplan-Meier y las diferencias entre las variables mediante la prueba de Log-rank. Los factores pronósticos de recurrencia y mortalidad fueron obtenidos por el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** Los pacientes incluidos en el estudio fueron 474 con CMTN. La mediana de edad fue 49 años (21-86 años), 46.4% fueron premenopáusicas y 22.6% tenían un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Las comorbilidades estuvieron presentes en 29.1% de las pacientes, de las cuales la más frecuente fue HTA (29.7%). El 76.8% tuvo un tamaño tumoral mayor de 2cm, mientras que 39.2% tuvo compromiso ganglionar al diagnóstico. En efecto, el 18.8%, 66.2% y 15% tuvieron estadios según la AJCC I, II y IIIa, respectivamente. En adición, el grado histológico alto estuvo presente en el 70.5% de pacientes y en el 46.6% se documentó permeación vascular presente. La mastectomía fue la técnica quirúrgica más utilizada (65%), además la mayoría de pacientes fueron tratados con quimioterapia (QT) adyuvante (doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel) (77.2%), y la mitad tuvo radioterapia adyuvante (53.8%), esto debido a la alta

frecuencia de mastectomías y el no compromiso ganglionar de los pacientes. Se reportó un total de 23.3% y 26.3% de la población con recurrencia loco-regional y a distancia, respectivamente. El principal lugar de recurrencia loco-regional fue a tejido mamario (46.4%), seguido de ganglios axilares (17.9%). Por otro lado, el primer sitio más frecuente de metástasis a distancia fue a pulmón (11.9%), hígado (7.1%), cerebro (5.6%) y hueso (5.6%). Con una mediana de seguimiento de 132 meses, a los 5 y 10 años, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de la población general fue de 72 y 60%, mientras que para los estadios I, II y IIIA se obtuvo una sobrevida de 83% y 67%, 75% y 64%, 46% y 36%. Con respecto a la sobrevida global (SG), los porcentajes de la población general fueron de 83% y 76%, respectivamente, y 92% y 85%, 85% y 78%, 57% y 51% para los estadios AJCC I, II y IIIA. En la regresión de Cox, la QT adyuvante tuvo un impacto positivo en la SLE (HR: 0.53, IC95%: 0.36-0.78,  $p < 0.001$ ), mientras que un estadio AJCC IIIA (IIIA vs. I, HR: 3.26, IC95%: 1.87-5.69,  $p < 0.001$ ) fue factor pronóstico independiente de peor SLE. Por otro lado, en la SG, se encontró que una edad  $\geq 65$  años (Edad  $\leq 35$  vs  $\geq 65$ , HR: 4.30, IC95%: 1.73-10.66,  $p < 0.001$ ) y el estadio clínico AJCC (IIIA vs I, HR: 4.39, IC95%: 2.29-8.40,  $p < 0.001$ ) fueron factores de peor pronóstico de SG.

**Conclusión:** En nuestra población con CMTN, un estadio AJCC IIIA vs. I fue el factor pronóstico independiente más importante para SLE y SG. Por otro lado, la QT adyuvante con antraciclinas y taxanos fue un factor protector de SLE. Además, en la SG se identificó que una edad  $\geq 65$  años resultó ser un factor pronóstico de peor SG. Es una gran necesidad la identificación de nuevos factores pronósticos moleculares y terapias blanco para este fenotipo de cáncer de mama.

## ABSTRACT

**Background:** Triple negative breast cancer (TNBC) has a high heterogeneity and poor prognosis. Some studies have reported differences of prevalence and prognosis according to the population. Indeed, Latino and African-American population have a high percentage of this subtype. The objective was to determine the demographic, clinical-pathological and therapeutic prognostic factors for loco-regional recurrence, distance and mortality of Peruvian patients with CMTN who underwent to surgery as the first alternative.

**Methods:** It was performed an analytic retrospective study; it had a longitudinal design. All patients were diagnosed of unilateral TNBC at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas between 2000 and 2010. The patients included were from the clinical stages (2) I-IIIa who underwent to surgery as initial treatment. Survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and the differences between the variables by Log-rank test. Prognostic factors for recurrence and mortality were obtained by the Cox regression analysis.

**Results:** The patients included in the study were 474 with CMTN. The median age was 49 years (21-86 years), 46.4% were premenopausal and 22.6% had a body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>. Comorbidities were present in 29.1% of the patients, and the most frequent was high blood pressure (29.7%). The 76.8% had a tumor size greater than 2cm, while 39.2% had lymph node involvement at diagnosis. Indeed, 18.8%, 66.2% and 15% had AJCC stages of I, II and IIIa, respectively. In addition, the high histological grade was present in 70.5% of patients and in 46.6% was documented of vascular permeation. Mastectomy was the most used surgical technique (65%), in addition most patients were treated with adjuvant chemotherapy (3) (doxorubicin, cyclophosphamide and paclitaxel) (77.2%), and a half of them received adjuvant radiotherapy (53.8%), this was due to the high frequency of mastectomies and the not lymph node involvement of the majority of patients. A total of 23.3% and 26.3% of the population had loco-regional and distance recurrence, respectively. The main place of loco-regional

recurrence was breast tissue (46.4%), followed by axillary lymph nodes (17.9%). On the other hand, the most frequent first site of distant metastasis was lung (12.4%), liver (6.2%), brain (6.2%) and bone (5.0%). With a median follow-up of 132 months, at 5 and 10 years, the disease-free survival (DFS) of the general population was 72 and 60%, while for the stages I, II and IIIA presented survival rates of 83% and 67%, 75% and 64%, 46% and 36%, respectively. In regard to overall survival (OS), the survival rates of the general population were 83% and 76%, respectively, and 92% and 85%, 85% and 78%, 57% and 51% for the AJCC I stadiums, II and IIIA. In the Cox regression, the ACh had a positive impact on DFS (HR: 0.53, 95% CI: 0.36-0.78,  $p < 0.001$ ), while an AJCC IIIA stage (IIIA vs. I, HR: 3.26, IC95 %: 1.87-5.69,  $p < 0.001$ ) was an independent prognostic factor for worse SLE. On the other hand, in the OS, it was found that an age  $\geq 65$  years (Age  $\leq 35$  vs  $\geq 65$ , HR: 4.30, IC95%: 1.73-10.66,  $p < 0.001$ ) and clinical stage AJCC (IIIA vs I, HR : 4.39, 95% CI: 2.29-8.40,  $p < 0.001$ ) were independent prognostic factors of worse OS prognosis.

**Conclusions:** In our TNBC population, an AJCC stage IIIA vs. I was the most important independent prognostic factor for DFS and OS. On the other hand, ACh with anthracyclines and taxanes was a protective factor of DFS. In addition, in the OS it was identified that an age  $\geq 65$  years was found to be a prognostic factor of worse OS. It is a great need to identify new molecular prognostic factors and target therapies for this breast cancer phenotype.

## I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, publicó en GLOBOCAN 2012 que el cáncer de mama es el más incidente a nivel mundial seguido del cáncer de próstata y pulmón, y el segundo causante de mayor mortalidad luego del cáncer de pulmón. Además, también reportó que en el sexo femenino a nivel mundial fue el más incidente y causante de mayor mortalidad con 47.8 casos y 14.9 muertes por 100 000 habitantes, respectivamente (2, 4, 5). Todos los datos siguientes de incidencia y mortalidad fueron calculados por 100 000 habitantes.

En el Perú ocupó el tercer lugar en ambos sexos luego del cáncer de cérvix y estómago, segundo lugar en el sexo femenino en incidencia luego del cáncer de cérvix, y el tercer lugar en el sexo femenino en mortalidad luego del cáncer de estómago y cérvix. La OMS estimó una prevalencia de 14 481 casos del 2008 al 2012; incidencia de 3952 casos en total por año, lo que equivalió a 26.6 casos y 16.2% del total; y 1208 muertes por año, generando una mortalidad de 8.1 muertes y 8.7% del total(4-6).

En Lima Metropolitana fue la neoplasia más común con un 17.6% del total de neoplasias malignas y la segunda causa de muerte en mujeres con una tasa de 10.68 muertes. En 2004 y 2005 hubo un total de 2 867 casos nuevos diagnosticados en mujeres, lo que equivale a una incidencia de 33.8 casos. Por otro lado, el grupo etario más afectado fue el de 45 a 59 años (7) .

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha diagnosticado y tratado más de 11 000 casos de cáncer del 2000 al 2010, los cuales son referidos de todas las partes del Perú para su manejo. En el INEN, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar en incidencia, detrás del cáncer de cérvix, reflejando la situación del país, y las cifras fueron en ascenso cada año, con 1232 casos en el año 2013 (8). Ver Anexo 1.

El cáncer de mama continuó en aumento y ya constituye un problema de salud pública complejo y cambiante (6, 8, 9). El diagnóstico en estadios avanzados ha tenido relación con el nivel socio-económico, por ello se han desarrollado medidas de tamización costo-efectivas para disminuir el porcentaje de esto, tales como, mamografía, examen clínico y autoexamen de mamas; a pesar de ello, aún se ha continuado diagnosticando cánceres en estadios tardíos. (10-13).

En adición, se han identificado varios factores de riesgo y protectores para el cáncer de mama como la edad, menarquia, primer embarazo, paridad, lactancia materna, aborto, menopausia, hormonas exógenas, factores genéticos, estilo de vida, dieta, entre otros, y algunos de ellos demostrados en nuestra población (14, 15).

El cáncer de mama triple negativo se define como receptores de estrógenos, progesterona y c-erbB 2 negativos, y presenta características muy distintas al resto de fenotipos de cáncer de mama (16, 17). Por ejemplo, los factores de riesgo identificados han diferido del resto, y en estadios avanzados ha demostrado tener una alta recurrencia y una sobrevida menor (18, 19). En adición, las características de este grupo han variado según la población tanto en prevalencia como en sus factores de riesgo y sus factores pronósticos (20).

En la población peruana, se han realizado pocos estudios acerca del cáncer de mama triple negativo (CMTN), los cuales revelan un porcentaje de distribución distinto a otras poblaciones entre 20.6% a 21.3%, siendo elevado en comparación de poblaciones anglosajonas (18, 21-25).

Hay muchos puntos a resaltar en este subtipo de cáncer de mama, en primer lugar, en datos previos, la SG a 5 años en general de estadios clínicos (1) del I al IV fue de 67.1% en nuestro país, siendo la segunda con peor pronóstico luego de los HER 2, mientras que en el “Carolina Breast Study” se obtuvo un 76% en los mismos ECs (21, 25). En segundo lugar, se encontró mayor recurrencia, comparada a los demás subtipos en ECs del I al III, ya que en la local en 5 años en nuestra población se encontró un 2.26%, y a distancia un 20.36%, resaltando que el pico de ambas fue a los 3 años luego del diagnóstico (18). En tercer lugar, el patrón de metástasis es muy distinto a los observados en los demás cánceres de mama, pues el más común de los demás es la ósea, en comparación, los CMTN presentan mayormente metástasis viscerales con predilección a pulmón y cerebro, lo que dificulta aún más el seguimiento por la diferente presentación de las recurrencias a distancia (26, 27).

Actualmente hay terapias dirigidas para el luminal A, luminal B y HER 2, sin embargo, aún no se cuenta con una terapia blanco para el TN (28, 29). La quimioterapia utilizada para el TN son las antraciclinas, taxanos y sales de platino; mientras que en la parte quirúrgica no se ha encontrado diferencia entre la conservadora y la mastectomía radical (19, 20, 30-32). En lo que respecta a los factores pronósticos de recurrencia, se ha encontrado variación según la población, así como los factores de riesgo y

características de los pacientes, influyendo en la evolución de los pacientes con este subtipo molecular (20, 24, 33, 34).

Se conocen los factores de riesgo y pronósticos de la raza caucásica y afro-americana con los cuales se puede hacer una mejor detección y manejo de los paciente; sin embargo, la raza hispánica o latina no cuenta con muchos estudios al respecto por lo que los factores de recurrencia y sobrevida global aún no han sido totalmente definidos, los cuales pueden variar dependiendo de la raza y país, situación que se ha visto en otras poblaciones.(20, 24, 35). (18, 21).

En la actualidad, aún no se conocen varios detalles de la relación entre la población peruana y el CMTN (36, 37). Ante estos resultados, se consideró muy importante la generación de nueva evidencia con información valiosa respecto a la característica de nuestra población en el CMTN y su asociación a los diferentes factores pronósticos de recurrencia local, a distancia y de mortalidad en los pacientes que se sometieron a cirugía como tratamiento inicial, además de la relevancia de estos en la detección y tratamiento del segundo tipo más frecuente de cáncer de mama. Así, con esta investigación se buscó aportar en el desarrollo de una mejor detección, conocimiento del pronóstico y manejo más efectivo de la población peruana sin basarnos totalmente en poblaciones con diferentes características a las nuestras.

Por lo tanto, ante la evidencia descrita previamente, se planteó la hipótesis de que las características socio-demográficas, clínicas, tumorales y terapéuticas son factores pronósticos de recurrencia loco-regional, a distancia y de muerte de los pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento inicial. Y en efecto, objetivo principal de la presente investigación fue identificar los factores pronósticos de recurrencia loco-regional, a distancia y de muerte en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. Hipótesis correlacional

Las características socio-demográficas, clínicas, tumorales y terapéuticas son factores pronósticos de recurrencia loco-regional, a distancia y de muerte de los pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento inicial.

### 2.2. Objetivos

#### 2.2.1. Objetivo general

Identificar los factores pronósticos de recurrencia loco regional, a distancia y de muerte en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.

#### 2.2.2. Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas, patológicas y terapéuticas de los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.
2. Determinar la sobrevida global a 5 y 10 años en los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.
3. Determinar diferencias en la sobrevida global según características clínicas, patológicas y terapéuticas de los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.
4. Determinar la sobrevida libre de recurrencia en los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.
5. Determinar diferencias en la sobrevida libre de recurrencia según características clínicas, patológicas y terapéuticas de los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.

6. Identificar factores pronósticos de muerte en los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.
7. Identificar factores pronósticos de recurrencia en los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.

### **2.3. Diseño y tipo de investigación**

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico. El nivel del estudio fue predictivo. El presente estudio es de tipo no experimental.

### **2.4. Población**

Pacientes diagnosticados histológicamente de cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de estadios I, IIA, IIB y IIIA, caracterizados por inmunohistoquímica como fenotipo triple negativo (receptores de estrógeno, progesterona y c-erbB2 negativos), los cuales fueron sometidos a cirugía como tratamiento inicial y con adherencia al tratamiento adyuvante desde el año 2000 al 2010.

### **2.5. Muestra**

No se empleó muestra, sino se identificó los casos potencialmente elegibles a partir del listado de historias clínicas con diagnóstico de "Cáncer de mama" (C50) de fenotipo triple negativo.

### **2.6. Criterios de selección**

#### **2.6.1. Inclusión**

- Pacientes de sexo femenino de todas las edades con cáncer de mama histológicamente comprobado.
- Tumor unilateral
- Pacientes con inmunohistoquímica disponible con estado conocido de receptores hormonales y HER2.
- Resección tumoral por cirugía conservadora y radical como tratamiento inicial

- Pacientes inicialmente tratados con cirugía entre los años 2000 al 2010
- Pacientes con quimioterapia adyuvante de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por 4 ciclos y paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> cada semana por 12 ciclos
- Pacientes con radioterapia adyuvante en toda la mama con una dosis total de 3000 cGys.

### **2.6.2.Exclusión**

- Pacientes tratados con neoadyuvancia
- Cáncer en estadio IIIB, IIIC y IV
- Pacientes con falta de adherencia al tratamiento adyuvante
- Pacientes sin tamaño tumoral conocido
- Pacientes sin número de ganglios comprometidos conocidos
- Tumores bilaterales
- Tumores multicéntrico
- Pacientes inicialmente tratados antes del año 2000 o después del año 2010
- Pacientes con otros regímenes de quimioterapia (sales de platino y otro número de ciclos de antineoplásicos).
- Pacientes con radioterapia adyuvante con una radiodosis hacia la mama que no corresponda a 3000 cGys.

## **2.7. Variables y su operacionalización**

### **2.7.1.Variables del estudio**

#### **Variables endógenas**

#### **Datos del seguimiento**

- Recurrencia loco-regional (fecha, número y localización): Paciente en el cual se diagnosticó mediante pruebas de imágenes y confirmación por biopsia la recurrencia loco-regional de cáncer durante su seguimiento.
- Recurrencia a distancia (fecha, número y localización): Paciente en el cual se diagnosticó por pruebas de imágenes y en algunos casos por confirmación por biopsia la recurrencia a distancia de cáncer durante su seguimiento.

- Mortalidad (fecha): Paciente fallecido luego de ser sometido a cirugía como tratamiento inicial.

### **Variables exógenas**

#### **Datos sociodemográficos:**

- Edad: Clasificado en menor o igual a 35, de 36 a 64 y mayor o igual a 65.
- Estado nutricional: De acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC), el valor obtenido en la división del peso en kilogramos entre la altura en metros elevado al cuadrado. Clasificado en: menor de 30 kg/m<sup>2</sup> y mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Estado menopáusico: Clasificado en premenopáusico y postmenopáusico.

#### **Datos clínicos**

- Comorbilidades: Referencia o reporte en la historia clínica del paciente de presentar, previo a la cirugía, alguna enfermedad o dolencia por la cual reciba seguimiento, tratamiento y/o terapia. Se detalló cada comorbilidad.

#### **Datos del tumor:**

- Estadio patológico: Combinación de TNM correspondiente a uno de los 5 estadios posibles. Clasificado como Estadio IA, IB, IIA, IIB y IIIA.
- Tamaño del tumor: Clasificado como menor o igual a 2 cm, mayor de 2 cm a 5 cm, y mayor de 5 cm.
- Lateralidad: Localización del tumor primario. Clasificado como derecha e izquierda.
- Grado histológico: Valoración anátomo-patológica del tumor que considera el índice mitótico, diferenciación y pleomorfismo. Clasificado como Grado I, II, III y no determinado.
- Compromiso ganglionar: Extensión linfática del tejido tumoral hacia la cadena de ganglios de la mama. Clasificado como negativo, de 1 a 3 ganglios, y de 4 a 9 ganglios.
- Permeación vascular: Vascularización del tumor primario. Clasificado como positivo y negativo.
- Subtipos histológicos: Clasificación anátomo-patológica de la biopsia obtenida. Clasificado como carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma medular y otros.

### **Datos del tratamiento**

- Tipo de cirugía: Tipo de cirugía utilizado en el paciente dependiendo del tamaño, localización y extensión del tumor. Clasificado como conservadora y radical.
- Disección axilar: Disección de niveles de ganglios por decisión multidisciplinaria del manejo individual del paciente. Clasificado como: sí y no.
- Márgenes quirúrgicos: Reporte de anatomía patológica en donde indica el margen quirúrgico de la pieza anatómica. Clasificado como positivos y negativos.
- Tratamiento adyuvante con quimioterapia: Fármacos antineoplásicos administrados luego de la cirugía con doxorubicina más ciclofosfamida por 4 ciclos y paclitaxel por 12 ciclos. Clasificado como: sí y no.
- Tratamiento adyuvante con radioterapia: Terapia a base de radiación ionizante con 3000 cGys a la cual fueron sometidos los pacientes luego de la cirugía. Clasificado como: sí y no.

### **2.7.2. Métodos de recolección de datos**

En primer lugar por medio de los números de historia clínica se solicitaron las mismas para su revisión y se revisaron sólo las que eran de pacientes con cáncer de mama triple negativo, es decir, receptor de estrógenos negativo, receptor de progesterona negativo y c-erbB2 negativo. Posteriormente mediante el Documento Nacional de Identidad (DNI) se revisó el deceso y su respectiva fecha de los pacientes mediante el Registro Nacional de Identidad y Estado Civil (RENIEC). Una vez recopilada la información en las fichas de recolección de datos, éstos fueron ingresados en el programa Microsoft Excel y posteriormente ingresados en el programa estadístico SPSS v.23 para su posterior análisis.

En la sección de anexos figura la tabla de operacionalización de variables en la cual se describe cada una de las variables, sus indicadores y dimensiones.

## 2.8. Entorno

El estudio se desarrolló en el INEN. Además, para la presente investigación se utilizó la estadificación del AJCC de cáncer de mama, además de las guías del NCCN e INEN para la definición de las variables, para que no tener sesgos en la clasificación clínica y patológica del tumor.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas del INEN por el investigador principal, se evaluaron y seleccionaron las historias que cumplieron con los criterios definidos en la presente investigación.

## 2.9. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información recolectada a través de frecuencias y porcentajes para las variables con escala de medición de nominales u ordinales. Posteriormente, para la comparación entre variables nominales se procedió a utilizar la prueba de chi-cuadrado.

El tiempo de seguimiento para estimar la sobrevida global comprendió desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte (evento de interés), fecha de revisión de deceso en RENIEC, o en el caso de no ser encontrado se utilizó la fecha de último control. El tiempo de seguimiento para estimar la sobrevida libre de recurrencia comprendió desde la fecha de cirugía hasta la fecha de documentación de la primera recurrencia local o distante (evento de interés), fecha de último control o fecha de muerte sin recurrencia local o distante. El método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank fueron utilizados para estimar la sobrevida global y la sobrevida libre de recurrencia, local y a distancia, de acuerdo características clínicas, patológicas y terapéuticas. Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox fueron ajustados para identificar factores pronósticos de muerte y recurrencia, local y a distancia, con resultados expresados en razón de riesgo e intervalos de confianza del 95%. Un valor  $p < 0.05$  se consideró para una significancia estadística. Los análisis estadísticos fueron conducidos usando el programa SPSS 23 ("Statistical Package for the Social Sciences", Chicago; IL).

## 2.10. Ética

Todos los datos fueron manejados con absoluta confidencialidad y empleados exclusivamente para los fines de la investigación. Solo el autor principal y los asesores de tesis tuvieron acceso a la información de los pacientes. La información transcrita a medio virtual (base de datos electrónica) fue de acceso exclusivo para el investigador principal y asesores. En el informe final y/o publicaciones resultantes del estudio no se divulgó ningún tipo de información que permita la identificación de alguno de los pacientes involucrados.

El estudio inició las actividades de reclutamiento tras ser APROBADO POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Y DE LA UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR.

### III.RESULTADOS

#### 3.1. Características socio-demográficas, clínicas, patológicas y terapéuticas

Se incluyeron en el estudio un total de 474 historias clínicas de pacientes diagnosticados con CMTN entre los años 2000 al 2010. La mediana de edad fue de 49 años, donde 12.7% y 13.5% fueron pacientes menores de 36 años y mayores de 64 años, respectivamente. El total de la población fue de sexo femenino y de raza mestiza. Del total de pacientes, 22.6% tenía un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> y más de la mitad de las pacientes era postmenopáusica (53.6%). Ver Tabla 1.

En lo que respecta a las características clínicas de los pacientes, el 29.1% tenía comorbilidades. La más frecuente fue la hipertensión arterial (29.7%), seguido de esteatosis hepática (21%), diabetes mellitus tipo 2 (17.4%), tuberculosis (12.3%), hepatitis (11.6%), entre otras. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidos a cirugía como primera alternativa

Características sociodemográficas y clínicas	Total
Pacientes – n (%)	474 (4)
Edad – n (%)	49 (21-86)
≤35	60 (12.7)
36-64	350 (73.8)
≥ 65	64 (13.5)
Estado Nutricional – n (%)	
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	326 (68.8)
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>	107 (22.6)
Desconocido	41 (8.6)
Estado menopáusico – n (%)	
Premenopáusica	220 (46.4)
Postmenopáusica	254 (53.6)
Comorbilidades – n (%)	
Si	138 (29.1)

No	336 (70.9)
Detalle de comorbilidades – n (%)	
Hipertensión arterial	41 (29.7)
Esteatosis hepática	29 (4)
Diabetes mellitus tipo 2	24 (17.4)
Tuberculosis	17 (12.3)
Hepatitis	16 (11.6)
Otros	11 (4)

Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, en los datos del tumor se encontró que el mayor porcentaje de pacientes tuvo un estadio IIA (42.6%), seguido del IIB (23.6%). Además, el 76.8% de la población tuvo un tamaño tumoral mayor de 2cm y 39.1% tuvo ganglios comprometidos. Por otro lado, la mayoría de pacientes tuvo un grado histológico alto (70.5%). Cabe resaltar que el subtipo histológico más frecuente fue el ductal invasivo (92.8%), seguido del medular (3.2%). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Datos del tumor de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidos a cirugía como primera alternativa

Datos del tumor	Total
Estadio AJCC	
IA	78 (16.5)
IB	11 (2.3)
IIA	202 (42.6)
IIB	112 (23.6)
III	71 (15)
Lateralidad – n (%)	
Derecha	213 (44.9)
Izquierda	261 (55.1)
Tamaño del tumor – n (%)	
0-2 cm	110 (23.2)
>2-5 cm	320 (67.5)
>5 cm	44 (9.3)
Compromiso ganglionar – n (%)	
Negativo	288 (60.8)

1-3 ganglios	130 (27.4)
4-9 ganglios	56 (11.8)
Grado histológico – n (%)	
I	4 (0.8)
II	100 (21.1)
III	334 (70.5)
No determinado	36 (7.6)
Permeación vascular – n (%)	
Positivo	158 (46.4)
Negativo	220 (46.6)
No determinado	96 (20.3)
Subtipo histológico – n (%)	
Carcinoma ductal	440 (92.8)
Carcinoma medular	15 (3.2)
Carcinoma lobulillar	11 (2.3)
Otros	8 (1.7)

Fuente: Elaboración propia

Todos los pacientes fueron a cirugía como tratamiento de primera elección, la cirugía más practicada fue la mastectomía en el 65% de los pacientes y, en efecto, 62.9% se hizo disección axilar. Sólo hubo 11% de pacientes que tuvo márgenes comprometidos. Posteriormente de la cirugía, el 77.2% y 46.2% tuvo quimioterapia adyuvante (todos recibieron doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> con ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> por 4 ciclos cada 3 semanas y paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> por 12 ciclos cada semana) y radioterapia post-operatoria (todos con una dosis total de 3000 cGys en toda la mama), respectivamente. En el seguimiento de los pacientes se evidenció que el 11.8% hizo recurrencia loco-regional, de las cuales, la más frecuente fue al tejido mamario (46.4%), seguido de los ganglios axilares (17.9%) y supraclaviculares (16.1%). Por otro lado, el 26.6% hizo metástasis a distancia, de las cuales, el sitio primario de metástasis más frecuente fue a pulmón (11.9%), seguido de hígado (7.1%), cerebro (5.6%), hueso (5.6%), entre otros. Mientras que el 24.9% falleció durante el seguimiento. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidos a cirugía como primera alternativa

Datos del tratamiento	Total
Tipo de cirugía – n (%)	
Conservadora	116 (35)
Mastectomía	308 (65)
Disección axilar – n (%)	
Si	298 (62.9)
No	176 (37.1)
Márgenes – n (%)	
Positivos	52 (5)
Negativos	422 (89)
Quimioterapia adyuvante – n (%)	
Si	108 (22.8)
No	366 (77.2)
Radioterapia adyuvante – n (%)	
Si	219 (46.2)
No	255 (53.8)
Recurrencia loco-regional – n (%)	
Si	56 (11.8)
No	418 (88.2)
Lugar de recurrencia loco-regional – n (%)	
Tejido mamario	26 (46.4)
Ganglio axilar	10 (17.9)
Ganglio supraclavicular	9 (16.1)
Cicatriz operatoria	9 (16.9)
Piel adyacente a mama	2 (3.6)
Recurrencia a distancia – n (%)	
Si	126 (26.6)
No	348 (73.4)
Lugar de recurrencia a distancia – n (%)	
Pulmón	33 (7)
Hueso	21 (4.4)
Hígado	20 (4.2)
Cerebro	18 (3.8)

Pleural	9 (1.9)
Carcinomatosis leptomenígea	5 (1.1)
Otros	16 (13.1)
Primer lugar de metástasis a distancia – n (%)	
Pulmón	15 (11.9)
Hígado	9 (7.1)
Cerebro	7 (5.6)
Hueso	7 (5.6)
Pleural	2 (1.6)
Otros	86 (68.2)
Muerte – n (%)	
Si	118 (24.9)
No	356 (75.1)

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4. Características de tratamiento y seguimiento según tipo de cirugía de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidos a cirugía como primera alternativa

Variables	Tipo de cirugía		Total	Valor p
	Conservadora	Mastectomía		
<b>Disección axilar</b>				
Si	93 (56)	205 (66.6)	298 (62.9)	0.024
No	73 (44)	103 (33.4)	176 (37.1)	
<b>Radioterapia adyuvante</b>				
Si	119 (71.7)	100 (32.5)	219 (46.2)	<0.001
No	47 (28.3)	208 (67.5)	255 (53.8)	
<b>Quimioterapia adyuvante</b>				
Si	136 (81.9)	230 (74.7)	366 (77.2)	0.08
No	30 (18.1)	78 (25.3)	108 (22.8)	
<b>Recurrencia loco-regional</b>				
Si	47 (28.3)	87 (28.2)	134 (28.3)	0.99
No	119 (71.7)	221 (71.8)	340 (71.7)	
<b>Recurrencia a distancia</b>				
Sí	23 (13.9)	47 (15.3)	70 (14.8)	0.68
No	143 (86.1)	261 (84.7)	404 (85.2)	

Fuente: Elaboración propia

Con respecto al tipo de cirugía, no hubo diferencias en la práctica de disección axilar de axila, cabe resaltar que la mayoría fue a ganglio centinela y si este fue positivo, se procedió a realizar la disección radical, además a los pacientes a los que se le hizo mastectomía radical modificada, dentro de la técnica quirúrgica incluye la disección radical de axila. Por otro lado, los pacientes con cirugía conservadora en su mayoría recibieron radioterapia adyuvante (71.7 vs. 32.5%,  $p < 0.001$ ), sin embargo, no se encontró diferencia para la quimioterapia adyuvante. En adición la recurrencia loco-regional y a distancia no demostró diferencias entre ambos tipos de cirugía. Ver Tabla 4.

Tabla 5. Recurrencia según estadio AJCC de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidos a cirugía como primera alternativa

Recurrencia	Estadio AJCC			Total	Valor p
	I	II	III		
Tipo de cirugía					
Conservadora	54 (60.7)	96 (30.3)	16 (23.5)	166 (35)	<0.001
Mastectomía	36 (39.3)	221 (69.7)	52 (76.5)	308 (65)	
Quimioterapia adyuvante					
Sí	62 (69.7)	249 (78.5)	55 (80.9)	366 (77.2)	0.15
No	27 (30.7)	68 (21.5)	13 (19.1)	108 (22.8)	
Radioterapia adyuvante					
Sí	45 (50.6)	128 (40.4)	46 (67.6)	219 (46.2)	<0.001
No	44 (49.4)	189 (59.6)	22 (32.4)	255 (53.8)	
Local – n(%)					
Si	18 (20.2)	86 (27.1)	36 (52.9%)	140 (29.5)	<0.001
No	71 (79.8)	231 (72.9)	32 (47.1)	334 (70.5)	
Distancia					
Si	5 (5.6)	44 (13.9)	21 (30.9)	70 (14.8)	<0.001
No	84 (94.4)	273 (86.1)	47 (69.1)	404 (85.2)	
Primer sitio de metástasis					
Visceral*	2 (50)	22 (88)	8 (80)	32 (82.1)	0.18
Hueso	2 (50)	3 (12)	2 (20)	7 (17.9)	

\* Pulmón, hígado o hueso

Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, la mastectomía fue mayormente practicada en el estadio III y II que en el I (76.5% vs. 69.7% vs.39.3%,  $p < 0.001$ ). Además, se encontró que no hubo diferencias de tratamiento con quimioterapia adyuvante entre los diferentes estadios ( $p = 0.15$ ), sin embargo, en lo que respecta a la radioterapia, el estadio III recibió en mayor porcentaje que el I y el II (67.6% vs 50.6% vs 40.4%,  $p < 0.001$ ), hallazgo similar al tipo de cirugía. La recurrencia local y a distancia demostraron diferencias en la recurrencia local y a distancia, con mayor porcentaje directamente proporcional al estadio AJCC. Además, no se encontró diferencia de frecuencia de primer sitio de metástasis entre los diferentes estadios, sin embargo, las viscerales en su mayoría fueron el primer sitio de metástasis. Ver Tabla 5.

### **3.2. Sobrevida global y Sobrevida Libre de Enfermedad**

La mediana de seguimiento fue de 132 meses con un intervalo de confianza del 95% de 126.80 a 137.20 meses. La población general tuvo una sobrevida global (SG) de 82% y 76% a los 5 y 10 años, respectivamente. Por estadio clínico, en SG se tuvo un 92% y 85%, 85% y 78%, 57% y 51%, para los ECs I, II y III, respectivamente. Ver Gráfico 1. Además, en la sobrevida libre de recurrencia (SLR) local a 5 y 10 años se encontró que fue de 73% y 62%, respectivamente. Por estadio clínico se tuvo un total de 83% y 72%, 76% y 65%, 46% y 37%, para los ECs I, II y III, respectivamente. Mientras que para la SLR a distancia a 5 y 10 años se encontró que fue de 76% y 64%, respectivamente. Por estadio clínico se obtuvo 88% y 72%, 79% y 67%, 50% y 41%, para los ECs I, II y III, respectivamente. Ver Gráfico 2 y 3. Por lo tanto, en general, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue de 72% y 60% a 5 y 10 años de seguimiento en la población general, respectivamente. Por estadio clínico se obtuvo 83% y 67%, 75% y 64%, 46% y 36%, para los ECs I, II y III, respectivamente. Ver Gráfico 4.

Gráfico 1. Sobrevida global a 10 años por estadio clínico en los pacientes con CMTN sometidos a cirugía como tratamiento de inicio

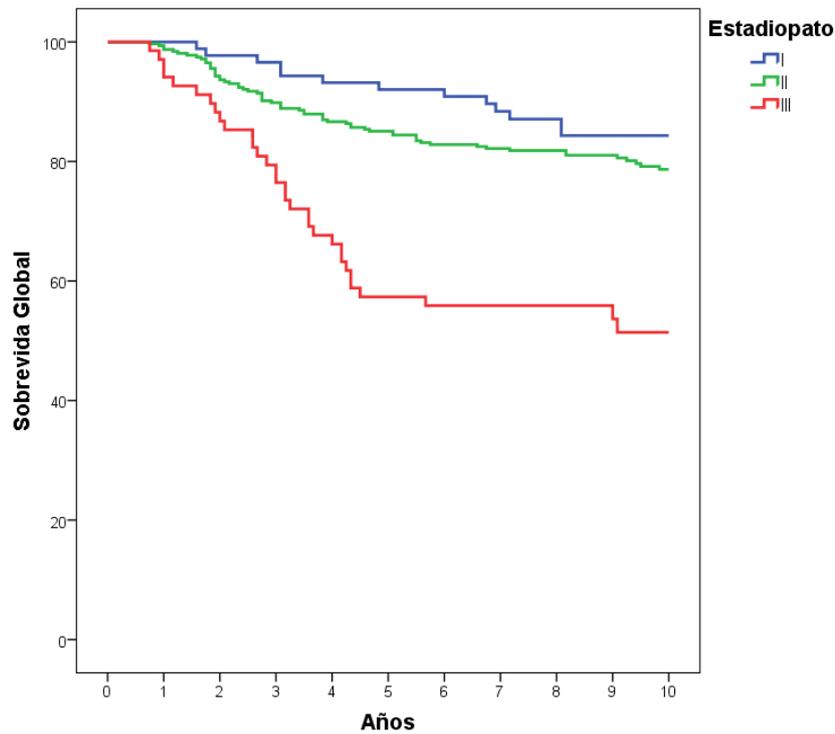


Gráfico 2. Sobrevida libre de recurrencia local a 10 años por estadio clínico en los pacientes con CMTN sometidos a cirugía como tratamiento de inicio

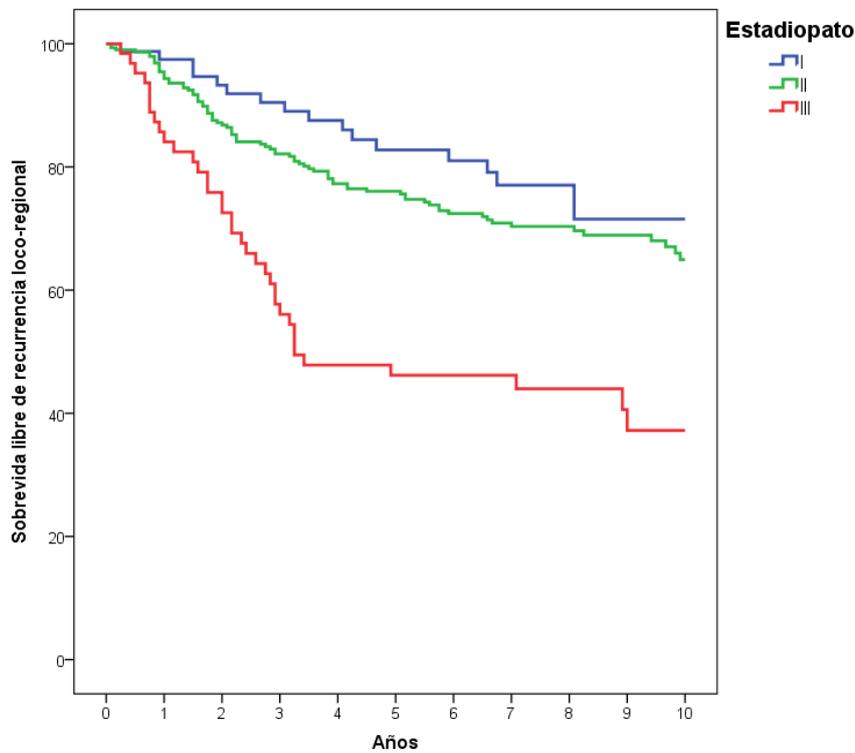


Grafico 3. Sobrevida libre de recurrencia a distancia a 10 años por estadio clínico en los pacientes con CMTN sometidos a cirugía como tratamiento de inicio

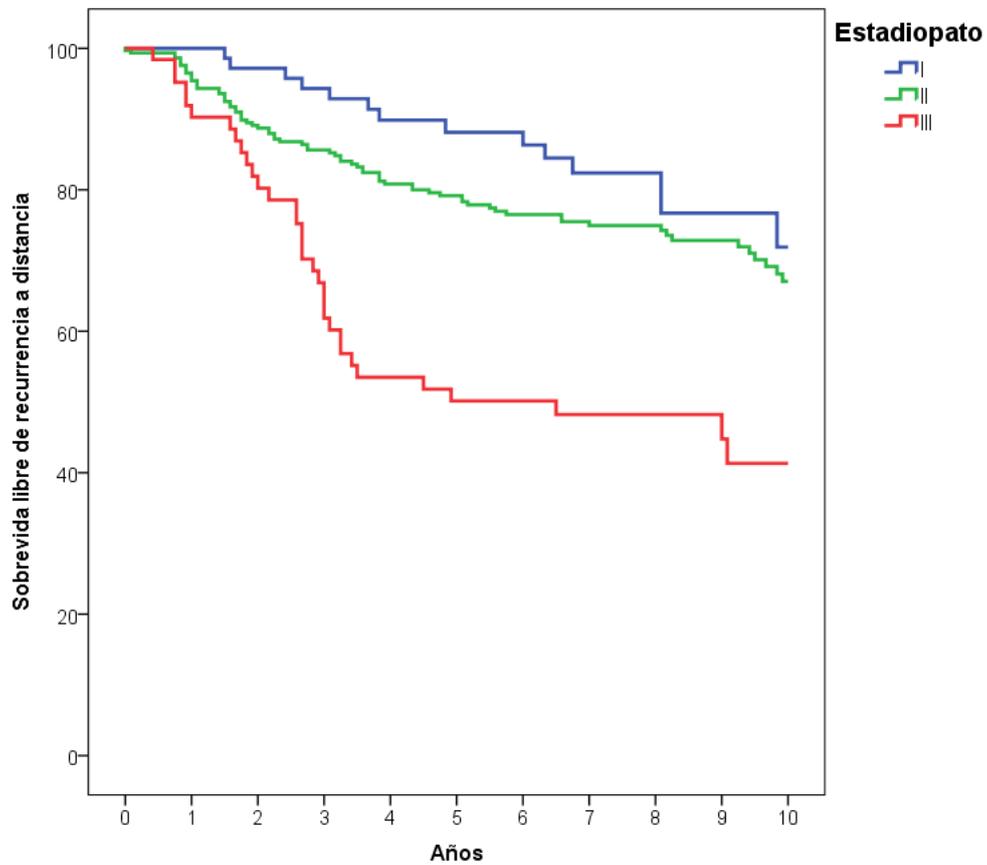
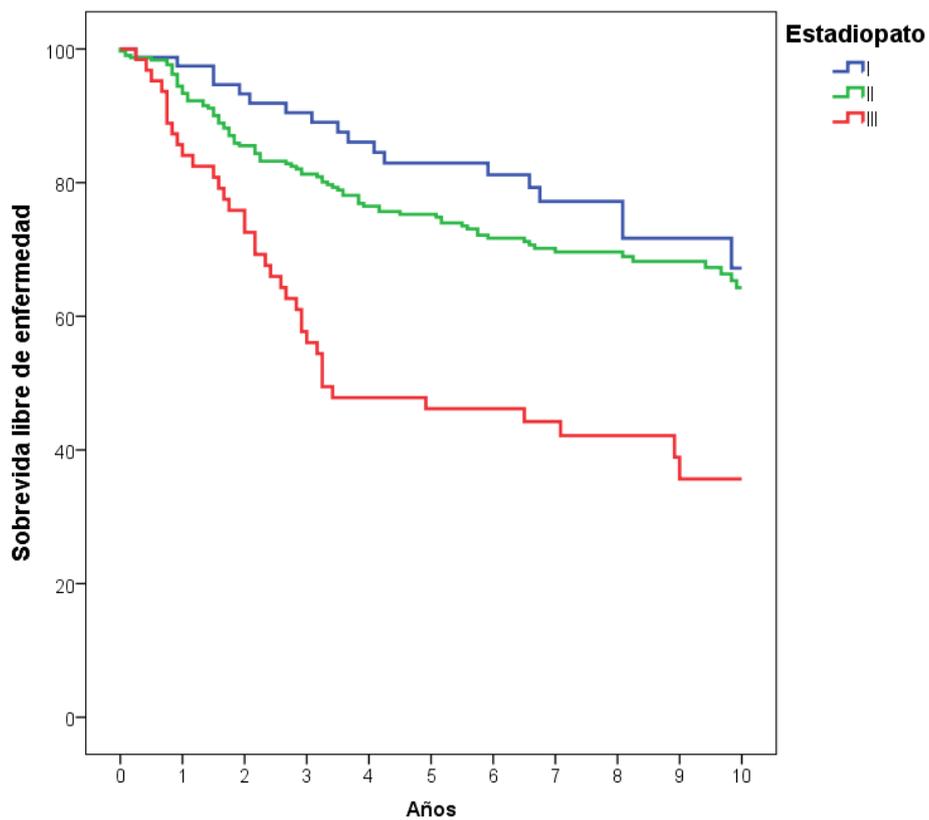


Gráfico 4. . Sobrevida libre de enfermedad a 10 años por estadio clínico en los pacientes con CMTN sometidos a cirugía como tratamiento de inicio



### 3.3. Diferencias en la Sobrevida Global según características clínicas, patológicas y terapéuticas

Por otro lado, en el análisis univariado realizado por el método de Kaplan-Meier y sus respectivas diferencias por Log-rank, se encontró que los pacientes con edad de 65 años a más tuvieron una peor sobrevida ( $p=0.001$ ). Además, el estado postmenopáusico (79% vs. 86%,  $p<0.001$ ), también fue un factor sociodemográfico asociado a una pobre SG. Ver Tabla 6.

En adición, de las variables clínico-patológicas, en la SG a 5 años, un compromiso de 1 a 3 ganglios (79% vs 89%,  $p=0.037$ ) y mayor de 3 ganglios (57% vs 81%,  $p<0.001$ ) a comparación de los que no tuvieron compromiso ganglionar se asoció a una peor SG. Con respecto al estadio AJCC, se tuvo que sólo hubo diferencia de SG a 10 años entre el estadio I y III (84% vs. 51%,  $p<0.001$ ), mientras que las demás variables no fueron significativas, tanto tipo de cirugía, quimioterapia y radioterapia adyuvante. Ver Tabla 7.

Tabla 6. Diferencias de sobrevida global según características clínicas, patológicas y terapéuticas de los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.

Variable	No. pts	Media [IC95%]	Años (%)				P valor
			1	3	5	10	
Edad							
≤35 años	60	114.39 (109-119.39)	100	97	95	88	Ref
36-64 años	350	101.96 (98.31-105.60)	99	89	82	76	0.01
≥65 años	64	94.26 (84.46-104.06)	97	81	75	65	0.001
Estado nutricional							
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	326	104.76 (101.25-108.28)	99	91	85	79	Ref
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>	107	103.16 (96.79-109.54)	100	89	83	77	0.64
Estado menopáusico							
Pre-menopausia	220	106.60 (102.54-110.67)	99	93	86	81	Ref
Post-menopausia	254	98.98 (94.44-103.52)	98	86	79	71	0.01
Tamaño tumoral							
≤ 2cm	110	107.72 (102.44-113.01)	100	94	89	79	Ref
>2-5 cm	320	101.86 (98.02-105.70)	99	89	79	79	0.22
>5 cm	44	94.23 (99.40-105.61)	100	96	73	71	0.07
Compromiso ganglionar							
0 ganglios	288	107.59 (104.16-111.03)	99	93	88	82	Ref
1-3 ganglios	130	100.20 (93.92-106.48)	99	85	81	73	0.037
>3 ganglios	56	81.99 (70.91-93.07)	98	79	57	50	<0.001

Estadio AJCC							
I	89	110.71 (105.62-115.80)	100	97	92	84	Ref
II	317	104.68 (101.05-108.30)	99	90	85	79	0.19
III	68	81.85 (71.60-92.11)	97	77	57	51	<0.001
Lateralidad							
Derecha	213	103.79 (99.36-108.22)	99	91	84	76	Ref
Izquierda	261	101.42 (97.11-105.74)	99	88	81	75	0.67
Grado histológico							
I-II	104	96.53 (89.00-104.05)	100	86	78	69	Ref
III	334	104.11 (100.56-107.66)	99	90	84	77	0.20
Permeación vascular							
Positivo	220	105.10 (100.76-109.43)	99	90	85	79	Ref
Negativo	158	97.10 (91.42-103.18)	89	85	77	71	0.05
Tipo de cirugía							
Conservadora	166	105.82 (101.21-110.44)	99	94	86	79	Ref
Mastectomía	308	100.74 (96.68-104.80)	99	87	81	74	0.24
Márgenes quirúrgicos							
Libres	346	103.09 (99.49-106.69)	99	89	83	77	Ref
Comprometidos	52	102.38 (93.10-111.67)	98	90	81	69	0.61
Quimioterapia Adyuvante							
Si	108	101.22 (94.45-107.99)	97	90	83	73	Ref
No	366	102.88 (99.40-106.37)	99	89	82	77	0.55
Radioterapia adyuvante							
Si	255	104.45 (100.48-108.47)	99	91	85	78	Ref
No	219	100.18 (95.37-104.99)	99	87	80	80	0.16

Fuente: Elaboración propia

### 3.4. Diferencias en la Sobrevida Libre de Enfermedad según características clínicas, patológicas y terapéuticas

Al realizar el mismo análisis con la SLE con las diferentes variables, se encontró que no hubo características sociodemográficas relacionadas con la SLE. Por otro lado, a pesar que el tamaño tumoral no tuvo influencia en la misma, los pacientes con 1 a 3 ganglios (60 vs. 66,  $p=0.032$ ) y más de 3 (35% vs. 66%,  $p<0.001$ ) ganglios comprometidos tuvieron peor sobrevida a 10 años que los que no tuvieron ganglios con invasión tumoral. En efecto, un estadio AJCC de III también demostró diferencias en sobrevida a comparación del estadio I (36% vs 67%,  $p<0.001$ ). No hubo otras variables de patología con repercusión en la SLE de los pacientes. En cambio, los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante si demostraron una mejor SLE a comparación que los que no la recibieron (42% vs. 64%,  $p=0.005$ ).

Tabla 7. Diferencias de sobrevida libre de enfermedad según características clínicas, patológicas y terapéuticas de los pacientes con cáncer de mama de fenotipo triple negativo sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.

Variable	No. pts	Media [IC95%]	Años (%)				P valor
			1	3	5	10	
Edad							
≤35 años	60	100.50 (90.10-110.90)	95	88	83	75	Ref
36-64 años	350	90.12 (85.21-95.04)	93	79	72	61	0.14
≥65 años	64	81.94 (69.76-94.12)	89	71	64	47	0.051
Estado nutricional							
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	326	92.46 (87.52-97.41)	93	82	75	63	Ref
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>	107	93.48 (84.98-101.98)	95	79	75	63	0.84
Estado menopáusico							
Pre-menopausia	220	92.52 (86.36-98.69)	93	80	74	66	Ref
Post-menopausia	254	88.52 (82.73-94.31)	93	78	71	56	0.21
Tamaño tumoral							
≤ 2cm	110	95.53 (87.48-103.58)	96	86	78	58	Ref
>2-5 cm	320	89.94 (84.8-95.08)	93	78	71	61	0.27
>5 cm	44	79.73 (63.69-95.77)	85	67	64	56	0.06
Compromiso ganglionar							
0 ganglios	288	97.03 (92.00-102.05)	95	86	79	66	Ref
1-3 ganglios	130	87.02 (78.72-95.31)	91	76	71	60	0.032
>3 ganglios	56	66.84 (54.22-79.47)	89	57	45	35	<0.001
Estadio AJCC							
I	89	100.89 (92.71-109.06)	98	91	83	67	Ref
II	317	93.08 (88.03-98.13)	93	81	75	64	0.13
III	68	66.01 (86.11-94.56)	84	56	46	36	<0.001
Lateralidad							
Derecha	213	92.72 (86.44-98.99)	94	82	76	61	Ref
Izquierda	261	88.55 (82.87-94.24)	92	77	69	60	0.43
Grado histológico							
I-II	104	84.99 (75.42-94.57)	92	75	67	56	Ref
III	334	92.92 (88.03-97.81)	93	81	75	62	0.19
Permeación vascular							
Positivo	220	88.27 (81.00-95.54)	95	75	70	62	Ref
Negativo	158	94.23 (88.21-100.25)	93	82	76	64	0.32
Tipo de cirugía							
Conservadora	166	90.65 (83.63-97.67)	94	82	72	58	Ref
Mastectomía	308	90.26 (84.98-95.54)	92	78	72	61	0.89
Márgenes quirúrgicos							
Libres	346	92.32 (87.52-97.11)	93	81	74	63	Ref
Comprometidos	52	92.13 (79.46-104.79)	98	81	73	51	0.69

Quimioterapia Adyuvante							
Si	366	92.34 (86.11-94.56)	94	80	74	64	Ref
No	108	78.40 (67.62-89.18)	87	74	64	42	0.005
Radioterapia adyuvante							
Si	255	91.44 (85.45-97.43)	93	79	74	61	Ref
No	219	89.26 (83.30-95.23)	92	79	71	60	0.65

Fuente: Elaboración propia

### 3.5. Análisis en crudo por Regresión de Cox para Sobrevida libre de Enfermedad y Sobrevida Global

En el análisis univariado realizado en regresión de Cox, se pudo ver que una edad mayor de 64 años a comparación de los muy jóvenes, compromiso ganglionar de 1 a más ganglios a comparación de los que no tuvieron ganglios comprometidos, un estadio AJCC de III vs. I fueron factores pronósticos de una peor SLE; sin embargo, la QT adyuvante de doxorubicina + ciclofosfamida (4) + Paclitaxel (12) se relacionó con resultados positivos en la SLE de los pacientes. Por otro lado, para la SG se encontró que una edad mayor o igual a 65 años, estadio post-menopáusico y compromiso ganglionar de 1 a más ganglios en comparación de los que no tuvieron ganglios comprometidos fueron factores de mal pronóstico de SG, mientras que la cirugía y el tratamiento adyuvante no tuvo impacto en ella. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Análisis univariado de pacientes con CMTN sometidos a cirugía como tratamiento de inicio

Análisis univariado	Sobrevida libre de enfermedad			Sobrevida global		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
Edad						
≤35 años	1.00			1.00		
36-64 años	1.65	0.89-3.08	0.11	1.87	0.84-4.18	0.13
≥65 años	2.44	1.20-4.96	0.01	3.16	1.45-6.87	0.004
Estado nutricional						
<30 kg/m <sup>2</sup>	1.00			1.00		
≥30 kg/m <sup>2</sup>	1.05	0.70-1.57	0.83	1.12	0.72-1.76	0.61
Estado menopáusico						
Pre-menopausia	1.00			1.00		
Post-menopausia	1.34	0.96-1.87	0.08	1.85	1.26-2.72	0.002

Tamaño tumoral						
≤ 2cm	1.00			1.00		
>2 – 5 cm	1.15	0.76-1.72	0.52	1.31	0.82-2.09	0.27
>5 cm	1.49	0.80-2.77	0.21	1.69	0.86-3.30	0.13
Compromiso ganglionar						
0 ganglios	1.00			1.00		
1-3 ganglios	1.49	1.03-2.17	0.036	1.57	1.03-2.39	0.037
> 3 ganglios	2.64	1.72-4.03	<0.001	3.38	2.14-5.34	<0.001
Estadio AJCC						
I	1.00			1.00		
II	1.33	0.81-2.18	0.27	1.46	0.83-2.60	0.19
III	3.00	1.73-5.23	<0.001	3.96	2.12-7.40	<0.001
Lateralidad						
Derecha	1.00			1.00		
Izquierda	1.05	0.78-1.46	0.78	0.94	0.65-1.35	0.72
Grado histológico						
I	1.00			1.00		
II	0.92	0.13-6.73	0.94	1.38	0.19-10.10	0.75
III	0.63	0.09-4.51	0.64	0.81	0.11-5.87	0.84
Permeación vascular						
Negativo	1.00			1.00		
Positivo	1.54	1.01-2.33	0.06	1.41	0.95-2.12	0.09
Tipo de cirugía						
Conservadora	1.00			1.00		
Mastectomía	0.97	0.68-1.37	0.85	1.29	0.86-1.93	0.21
Márgenes quirúrgicos						
Libres	1.00			1.00		
Comprometidos	1.16	0.65-2.10	0.62	1.21	0.68-2.13	0.52
Quimioterapia Adyuvante						
No	1.00			1.00		
Si	0.58	0.40-0.85	0.006	0.91	0.60-1.38	0.66
Radioterapia adyuvante						
No	1.00			1.00		
Si	0.76	0.52-1.11	0.16	0.81	0.56-1.17	0.26

Fuente: Elaboración propia

### 3.6. Análisis Ajustado por Regresión de Cox para la Sobrevida Libre de Enfermedad y Sobrevida Global

Sin embargo, al realizar el análisis multivariado tanto con las características socio-demográficas como las clínico-patológicas y tratamiento, se vio que un estadio AJCC mayor (estadio III vs. I, HR=3.26, IC95%: 1.87-5.69,  $p<0.001$ ) fue factor de mal pronóstico de SLE, en cambio la QT adyuvante tuvo un impacto positivo en la SLE (HR=0.53, IC:0.36-0.78,  $p<0.001$ ). En cuanto a la SG, se obtuvieron distintos resultados pues, una edad de 65 años o más (edad  $\leq 35$  vs  $\geq 65$ , HR=4.30, IC95%: 1.73-10.66,  $p=0.002$ ) y un estadio AJCC mayor (estadio III vs. I, HR=4.39, IC95%: 2.27-8.40,  $p<0.001$ ) fueron factores pronósticos independientes de peor SG en los pacientes. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Análisis multivariado de pacientes con CMTN sometidos a cirugía como tratamiento de inicio

Análisis multivariado Variables	Sobrevida libre de enfermedad			Sobrevida global		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
Edad						
≤35	1.00			1.00		
36-64 años	-	-	NS	2.49	0.96-5.71	0.061
≥65 años	-	-	NS	<b>4.30</b>	<b>1.73-10.66</b>	<b>0.002</b>
Estado menopáusico						
Premenopáusico	1.00			1.00		
Postmenopáusico	-	-	NS	-	-	NS
Estadio AJCC						
I	1.00			1.00		
II	1.38	0.84-2.27	0.20	1.50	0.83-2.73	0.18
III	<b>3.26</b>	<b>1.87-5.69</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.39</b>	<b>2.29-8.40</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tipo de cirugía						
Conservadora	1.00			1.00		
Mastectomía	-	-	NS	-	-	NS
Quimioterapia adyuvante						
No	1.00			1.00		
Si	<b>0.53</b>	<b>0.36-0.78</b>	<b>&lt;0.001</b>	-	-	NS
Radioterapia						
No	1.00			1.00		
Si	-	-	NS	-	-	NS

NS = no significativo

Fuente: Elaboración propia

#### IV. DISCUSIÓN

Durante muchos años, el cáncer de mama se clasificó en diferentes subtipos, siendo Perou *et al.* en el año 2000, el que inicialmente realiza una clasificación molecular de los cánceres de mama y designa el término basal-like(38). Posteriormente, de acuerdo a sus marcadores inmunohistoquímicos; en la Conferencia de Saint Gallen en el año 2013 el triple negativo se definió como marcadores hormonales y c-erbB2 negativos (17). De todos los subtipos de cáncer de mama, el TN demostró tener el peor pronóstico por su alto porcentaje recurrencia y pobre supervivencia global(19). Este fenotipo tiene una alta prevalencia en poblaciones latinas y afroamericanas, en comparación con la raza caucásica y asiática(24, 25, 39, 40). *Vallejos y col.* Reportaron, en pacientes peruanos, una prevalencia de 21.3% de CMTN, cifras muy similares al estudio de *Alarcón-Rozas*, quien reportó 20.6%(21, 41).

El CMTN posee ciertas características específicas a diferencia de otros fenotipos. De este modo, se caracteriza por diagnosticarse en edades tempranas. *Lee y col.* encontraron que este fenotipo tiene una relación con edades más jóvenes en comparación con los demás fenotipos ( $p < 0.001$ ). Estos resultados se corroboraron en el presente estudio, donde el 53.3% de nuestra población era menor de 50 años (42, 43). La obesidad se considera un factor de riesgo para el CMTN, en efecto, *Pierobon y col.* mostró en su meta-análisis una asociación significativa con la obesidad (OR: 1.20; IC95%: 1.03-1.40), resultados que apoyan a lo encontrado en nuestro estudio con un total de 22.6% de la población con IMC mayor o igual a 30 (44).

Por otro lado, además de ser la mayoría de la población de edades jóvenes, hubo un importante porcentaje de la población con estadio pre-menopáusico, resultados consistentes con varios estudios a larga escala y grandes poblaciones que indican que este cáncer de mama se presenta en gran proporción en poblaciones latinas y pre-menopáusicas (24, 45-47).

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, un total del 31.6% tuvo al menos una comorbilidad, de las cuales la más frecuente fue hipertensión arterial. Similar a lo encontrado por *Fu y col.*, quienes además reportaron una alta frecuencia de diabetes mellitus, al igual que nuestro estudio. Éstas repercuten en una pobre calidad de vida de los pacientes, especialmente en el funcionamiento físico y el dolor corporal durante y luego de finalizar el tratamiento (48, 49). Ante ello se requiere un control efectivo de estas comorbilidades para lograr la reducción de morbilidad y mortalidad de

los pacientes luego de ser sometidos a cirugía, incluso se considera un factor pronóstico de SG (50-52).

Por otro lado, se identificó que la mayoría de los pacientes fueron enviados a cirugía como primera alternativa, dado que se encontraban en estadios más tempranos, donde el 69.6% se encontraba en estadio II. Similar frecuencia encontraron *Garcés y col.*, con un 61.2% de pacientes con CMTN en este estadio (18). Sin embargo, a pesar de ser la mayoría de estadios temprano, el compromiso ganglionar es elevado con 36.5%, el cual no tiene relación con el tamaño del tumor, ya que el 82.2% tienen tamaños tumorales menores o iguales a 5 cm. Esto se debe a que este fenotipo tiene mayor riesgo de presentar metástasis ganglionar, y además no existe relación entre el estado ganglionar y el tamaño tumoral. Cabe resaltar que esta relación es poco clara, con hipótesis ambivalentes en diversos estudios (53-57). En adición, *Kim y col.* encontraron que, a pesar de que el compromiso ganglionar el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, el fenotipo TN tiene un impacto mayor en el pronóstico en el cáncer de mama temprano (58).

Con respecto a la lateralidad, nuestra población tuvo similares porcentajes en ambas mamas pero hubo una ligera mayor frecuencia de la izquierda, datos consistentes con estudios previos donde reportan mayor frecuencia de afección de esta mama, empero no se ha encontrado impacto de esta característica en el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama (59, 60). En adición, *Alireza y col.* corroboraron los resultados de estudios previos que el CMTN tiene un grado histológico mayor con índices mitóticos más elevados (61-64). Esta característica fue vista también en el presente estudio, dado que la mayoría de pacientes tuvo un grado histológico alto, y muy pocos (1.5%) uno bajo. Cabe resaltar que los tumores de fenotipo TN que tienen bajo grado tienen un curso clínico indolente, pues tienen una historia natural y características muy distintas de los que tienen alto grado, siendo la mayoría de éstos tumores secretores y/o carcinomas adenoides quísticos (65).

Otra de las características patológicas de los cánceres de mama es la permeación linfovascular, la cual es descrita como un paso crítico en la metástasis de los carcinomas invasivos, de ellos se ha demostrado tener asociación con el CMTN y mayormente presente en tumores de mayor tamaño, así pues esta característica fue observada en la tercera parte de nuestros pacientes (66, 67). Por otro lado, la mayoría de tumores fueron carcinomas ductales, reportado en literatura previa en la mayoría de cánceres de mama (65, 68).

La CCM se ha convertido actualmente en una alternativa válida a la MRM por presentar resultados adecuados tras la radioterapia y quimioterapia adyuvante (69-71). Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes fueron a mastectomía a pesar de tener estadios tempranos de cáncer, lo cual se explica porque en el instituto anteriormente no se daba la opción a elegir para las pacientes entre ambas cirugías. Por ello las cifras son similares en estudios previos nacionales, no obstante, esta conducta ha cambiado en los últimos años (18, 21).

Los márgenes libres en la cirugía oncológica constituyen un componente esencial, pues tiene un impacto importante en las recurrencias tanto loco-regionales como a distancia (72). Además, es importante resaltar que el tener márgenes estrechos o menores de 2mm, no ha demostrado tener tasas más altas de recurrencia ni muerte ( $p=0.53$ ) (73). En nuestra población esto se observó en un porcentaje reducido con un total de 14.5% con márgenes positivos, sin embargo, ante ello se optó por su ampliación para evitar que el tumor residual influya posteriormente en la SLE y SG de los pacientes.

El uso de la quimioterapia adyuvante (QTA) con antraciclinas y taxanos y/o taxanos con sales de platino en el CMTN está establecida en la enfermedad localizada luego de la cirugía, incluso con buenos resultados de las sales de platino, siendo ambas combinaciones especialmente para el beneficio en la SLE (74-76). Sin embargo, aún en estadios T1N0 es controversial. Las guías “*National Coprehensive Cancer Network*” (NCCN) establecieron que un tumor menor o igual a 0.5 cm no debe recibir QTA, ésta debe ser considerada en un tumor de 0.6 a 1.0 cm, mientras que los tumores mayores de 1 cm sí deben ser tratados con QTA (74). Por otro lado, las guías de la “*Sociedad Europea de Oncología Clínica*” (ESMO) mencionan que los pacientes con CMTN deben recibir QTA, a excepción de quienes tienen subtipos histológicos de bajo riesgo tales como el secretor juvenil, el apocrino y el carcinoma adenoide quístico (75). Por otro lado, la “*Sociedad de Cirugía Oncológica*” (SSO) menciona que los pacientes con ganglios libres de enfermedad tienen un beneficio en la recurrencia tumoral ipsilateral (76). En nuestro estudio, se observó que el 77% recibió quimioterapia, el porcentaje que no la recibió correspondió a los estadios más tempranos, a pesar de ello, hubo mayor recurrencia en los pacientes sin QTA (5 años, 74% vs 62%,  $p<0.001$ ), empero esta no repercutió en la sobrevida global de los mismos (5 años, 83% vs 84%,  $p=0.81$ ) y no siendo constituido como factor pronóstico independiente de la SG en pacientes con estadios del I al IIIA.

En los últimos años, se han agregado nuevos agentes de quimioterapia a la

quimioterapia estándar, como las antraciclinas, taxanos, antimetabolitos, agentes platinos y nuevos estabilizadores de microtúbulos (77). Además, se conoce que la mayoría de estos tumores con marcadores de inmunohistoquímica negativos, responden mejor a la QT, pero el pronóstico continúa siendo sombrío (78).

Por otro lado, otra importante terapia adyuvante es la radioterapia (RT) seguida de la cirugía, la cual fue administrada en nuestros pacientes como está indicada en otros fenotipos de cáncer de mama (79). Al ser una terapia local y la agresividad con el rápido crecimiento que caracteriza al CMTN, la CCM con radioterapia en estadios tempranos puede no tener resultados equivalentes a la mastectomía como sí sucede en otros tipos de cáncer de mama (80).

Ante ello, *O'Rorke y col.* en su meta-análisis encontraron que la RT tiene un beneficio significativo en la supervivencia libre de recurrencia loco-regional en este fenotipo, independientemente del tipo de cirugía (CCM, HR: 0.61, IC95%: 0.41-0.90; MR, HR: 0.62, IC95%: 0.44-0.86), pero no se encontró beneficio en la supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD) y SG. Sin embargo, la RT en los pacientes con enfermedad localmente avanzada T3-4, N2-3 con HR 0.53 (95% CI 0.32-0.86) y jóvenes menores de 40 años con HR 0.30 (95% CI 0.11-0.82), demostró ser un factor pronóstico de mejor SG (81, 82).

La recurrencia en triple negativo es reportada como más alta en comparación con los demás fenotipos (40, 80). Los pacientes con CMTN tienen altas tasas de recurrencia loco-regional como fue observado en nuestro estudio con un 23.3%, incluso siendo de estadios tempranos de enfermedad, es por ello que estos pacientes se benefician más de la RT por disminuir su recurrencia local en todos los estadios (83). Asimismo, *Abdulkarim y col.* reportaron que, aún en estadios T1-2N0, la MRM sin RT tiene un mayor riesgo de recurrencia loco-regional en comparación con los que recibieron CCM con RT con un HR: 2.53, IC95%: 1.12-5.75,  $p=0.026$  (84). Sólo el 47.1% de nuestros pacientes no recibieron RT y el 60.7% MR, ante ello la tasa de recurrencia podría deberse a la no administración de RT post MRM, por lo que esta terapia adyuvante se debe considerar para los pacientes con CMTN, especialmente para los que van a MR (85).

El lugar más frecuente de recurrencia loco-regional fue a tejido mamario seguido de ganglios linfáticos regionales como se ha observado en resultados previos (86). En lo que concierne a los porcentajes de recurrencia reportados se encuentran entre 12 a

17%, mientras que la SLRL es más elevada en comparación con nuestra población, esto se debe probablemente a que en otros estudios la mayoría de la población se encontró en EC I en su mayoría, seguido de los II y III; sin embargo en nuestro caso la mayoría fueron EC II y un porcentaje elevado de EC III, varios de ellos con compromiso ganglionar y sin RT adyuvante luego de las cirugías (87-91).

La progresión de la recurrencia a distancia de este subtipo de cáncer de mama es rápida hacia la muerte del paciente, siendo el mayor riesgo de recurrencia entre el primer al tercer año luego del diagnóstico y la muerte en los primeros cinco años (80, 87). Además, tal como *Dent y col.* reportaron, estas pacientes tienen cuatro veces más riesgo de metástasis visceral que los demás tipos de cáncer (HR: 4.0; 95% CI: 2.7–5.9;  $P < 0.0001$ ) (92). De las metástasis a distancia la más frecuente en primer lugar de metástasis es a pulmón, hígado y cerebro, y en menor proporción a hueso, tal como se observó en nuestros resultados (19, 93-95). Sin embargo, en metástasis en general, pulmón se ubicó en primer lugar, seguido de hueso, hígado y cerebro, por lo que la metástasis a hueso tuvo una frecuencia elevada, resultados que también se han visto en literatura previa ya que dependiendo de la raza puede haber variación en la frecuencia de lugar de metástasis, pues en blancos puede ser más frecuente este sitio de metástasis que en afroamericanos (96, 97). En general, la metástasis a hueso constituye una frecuencia relativamente importante, pero siempre la metástasis visceral ha demostrado ser más frecuente en este fenotipo de cáncer de mama tanto en diversos estudios como en nuestro estudio (97-101).

A comparación de la recurrencia local, en la recurrencia a distancia se obtuvieron porcentajes de frecuencia similares a otros estudios, además de que al analizar la SLRD también se obtuvieron resultados con valores parecidos, siendo este fenotipo con el HER2 los de peor pronóstico a comparación de los demás, no sólo en población nacional sino a nivel mundial (18, 86, 90, 102, 103). Ante estos resultados, se recalca la importancia de la terapia sistémica adyuvante y su influencia en los resultados observados en los pacientes, esencialmente en el CMTN.

En general, es por la baja SLE por lo que es reconocido este subtipo de CM, pues a los 10 años, menos de las dos terceras partes de nuestra población aún continúa sin recurrencia, dándose la mayoría de éstas tantas loco-regionales como a distancia en los cinco primeros años, y siendo la totalidad de nuestros pacientes con enfermedad localizada (103, 104). Y en lo que concierne a la SG, si bien este fenotipo es el de peor sobrevida y nuestras cifras son similares a otros estudios a nivel mundial con 75 a 80%

de SG a 10 años de seguimiento, aún se continúan investigando nuevas terapias locales y sistémicas, nuevos factores pronósticos a los cuales tratar e incluso nuevas subclasificaciones del mismo fenotipo para poder mejorar la SG de los pacientes (39, 105-107).

Los factores pronósticos del CMTN, el principal factor pronóstico de SLE y SG identificado fue el estadio clínico, del cual en las diferencias de sobrevida se observó que a mayor compromiso ganglionar, hubo peores porcentajes sobrevida, por el otro lado, el tamaño tumoral no representó diferencia en la sobrevida de los pacientes (58, 108, 109). Así, *Stankov y col.* reportaron un HR: 3.47, IC95%: 1.52-7.91,  $p=0.003$  en riesgo de recurrencia temprana en CM, mientras que *Vinh-Hung y col.* encontraron que en estadios tempranos del CM, la relación entre el número de ganglios positivos sobre el número de ganglios resecaados, constituye un factor pronóstico de SG (109-111).

En la SLE, además del estadio clínico, la quimioterapia adyuvante constituyó ser un importante factor pronóstico independiente de mejor sobrevida, empero no demostró serlo de la SG, probablemente por el no cumplimiento de las fechas adecuadas de quimioterapia, o el intervalo que había entre la cirugía y el inicio de la QT adyuvante, en los primeros años del presente siglo, pudiendo alcanzar incluso tasas más altas de SLE y SG. Estos resultados contrastan con otros estudios, pues la QT adyuvante sí demuestra ser beneficiosa para la SLE y SG, mejorando el pronóstico de estos pacientes (112). Además, si bien la QTA se recomienda y está en las guías, aún no se establece para estadios tempranos de CMTN, regímenes basados en otros agentes que no sean taxanos y antraciclinas siguen en estudio a pesar que este fenotipo ha demostrado ser sensible a estas líneas de QTA (113-115). Así se consideran los platinos como una muy buena alternativa y los inhibidores PARP, y aún se siguen investigando nuevas terapias blanco para este fenotipo (116-118). Además, cuando se incluyeron pacientes con estadios locales avanzados, *Steponaviciene y col.* encontraron que los que no recibieron quimioterapia tuvieron una peor SG con un HR: 3.65, IC95%:1.29-10.32,  $p=0.02$  (119).

Los pacientes con mayor edad tuvieron una peor SG, resultados también vistos en estudios previos y se atribuye principalmente a que los pacientes mayores se les da un menor tratamiento, teniendo por lo tanto un efecto negativo en su sobrevida(120-122). Pues en estos pacientes, aparte de la cirugía y RT local, es muy importante el tratamiento sistémico y aún más si es que son de fenotipo TN, por lo tanto, si reciben menores frecuencias de QTA, tendrán un peor pronóstico en comparación con los que

sí la reciben que por lo general son los pacientes más jóvenes (121, 122). Es así como la Sociedad Internacional de Geriátría Oncológica recomienda que el tratamiento de los pacientes con edades avanzadas no sólo debe de basarse en la edad, sino también en la esperanza de vida, tolerancia al tratamiento, beneficio estimado y la elección del paciente (120, 121). Así *Weiss y col.* reportaron que estos pacientes reciben menor tratamiento quirúrgico y RT, mientras que un estudio prospectivo suizo también encontró menor porcentaje de tratamiento en pacientes mayores de 80 años (123, 124).

Las limitaciones del presente estudio fueron el que se requirió de historias clínicas completas para poder tener toda la información disponible de la población, lo cual no siempre se cumplió y causó sesgo en la investigación. Por otro lado, a pesar que se tomaron todos los casos del INEN, los resultados no se pueden extrapolar con la población de Lima Metropolitana, debido a la gran heterogeneidad de pacientes atendidos en el instituto. Finalmente, al consistir el estudio en el análisis de recurrencia y sobrevida, se requirió de adherencia al tratamiento y seguimiento por lo menos de 5 años, por ello, al no haber seguido los controles adecuados, causó cierto sesgo de información en la evaluación de las variables.

## V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

1. Los principales primeros sitios de metástasis del cáncer de mama triple negativo fueron los viscerales en los estadios II y IIIA.
2. La sobrevida libre de recurrencia loco-regional a 5 y 10 años en la población general fue de 73% y 62%, y para los estadios I, II y IIIA fue de 83% y 72%, 76% y 65%, 46% y 37%.
3. Los porcentajes de sobrevida libre de recurrencia a distancia en la población general a 5 y 10 años fue de 76% y 64%, mientras que para los estadios I, II y IIIA de 88% y 72%, 79% y 67%, y 50% y 41%, respectivamente.
4. A 5 y 10 años la población general tuvo 72% y 60% de sobrevida libre de enfermedad, además en los estadios I, II y IIIA tuvieron una sobrevida de 83% y 67%, 75% y 64%, 46% y 36%.
5. Se obtuvo 82% y 76% de sobrevida global a 5 y 10 años en general y, 92% y 85%, 85% y 78%, 57% y 51% para los estadios I, II y IIIA.
6. La edad mayor o igual a 65 años fue un factor pronóstico de peor sobrevida global por un menor tratamiento adyuvante a estos pacientes.
7. Al igual que otros estudios, la quimioterapia adyuvante con doxorrubicina con ciclofosfamida y paclitaxel demostró ser importante para una mejor sobrevida libre de enfermedad de los pacientes.
8. El fenotipo triple negativo manifestó 36.5% de pacientes con compromiso ganglionar en estadios tempranos de la enfermedad.
9. Las dos terceras partes de la población tuvo grados histológicos altos.

## 5.2. Recomendaciones

1. Se recomienda a los especialistas comparar los diferentes regímenes de quimioterapia adyuvante entre antraciclina con taxanos y sales de platino con taxanos para poder dilucidar cuál tendría mayor impacto en los resultados de los pacientes con cáncer de mama triple negativo.
2. Debido a que aún no se tiene claro el tratamiento adyuvante y su impacto en estos pacientes se recomienda a las instituciones y profesionales en la especialidad llevar a cabo análisis más profundos acerca de los pacientes con estadios pT1N0.
3. A pesar de no ser tan frecuente, puede resultar muy valioso analizar el cáncer de mama triple negativo en personas mayores de edad para ver el efecto de la cirugía y el tratamiento adyuvante en este grupo etario.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, Lott PC, Vásquez JN, Casavilca-Zambrano S, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer Is Associated with Indigenous American Ancestry in Latin American Women. *Cancer Research*. 2020.
2. Danei G WIndBCSWCedodDehwwclb-c, Ramos W VD, Medina J, Guerrero P, Cruz E. Análisis de la situación de cáncer en el Perú, 2013. 1ed. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
3. Shachar SS, Jolly TA, Jones E, Muss HB. Management of Triple-Negative Breast Cancer in Older Patients: How Is It Different? *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(2):58-63.
4. J. Ferlay IS, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014.
5. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 19/10/2015.
6. Ramos W VD, Medina J, Guerrero P, Cruz E. Análisis de la situación de cáncer en el Perú, 2013. 1ed. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
7. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2004-2005. Vol 4. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. 2013.
8. Casos Nuevos de Cáncer en el INEN, Periodo 2000-2013. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
9. Sarria-Bardales G, Limache-García A. Control del cáncer en el Perú: un abordaje integral para un problema de salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):93-8.
10. Gutiérrez C, Alarcón E. Nivel de pobreza asociado al estadio de gravedad del cáncer ginecológico. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2008;69:239-43.
11. Gutiérrez-Aguado A. Costo utilidad de intervenciones preventivas para cáncer de mama en el Perú. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2012;58:253-61.
12. Romaní F, Gutiérrez C, Ramos-Castillo J. Autoexamen de mama en mujeres peruanas: prevalencia y factores sociodemográficos asociados. Análisis de la

- Encuesta Demográfica de Salud Familiar (ENDES). Anales de la Facultad de Medicina. 2011;72:23-31.
13. Plan Estratégico Institucional 2011-2015. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2011. .
  14. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. Surgical oncology clinics of North America. 2014;23(3):409-22.
  15. Rojas Camayo J. Lactancia materna y cáncer de mama: un estudio caso-control en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú. Anales de la Facultad de Medicina. 2008;69:22-8.
  16. Panagopoulou P, Gogas H, Dessypris N, Maniadakis N, Fountzilas G, Petridou ET. Survival from breast cancer in relation to access to tertiary healthcare, body mass index, tumor characteristics and treatment: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. European journal of epidemiology. 2012;27(11):857-66.
  17. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(9):2206-23.
  18. Garcés M PJ, Marcelo M, Gómez H. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial . Carcinomas. 2012;2(1):3-12.
  19. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2010;363(20):1938-48.
  20. Newman L, Reis-Filho J, Morrow M, Carey L, King T. The 2014 Society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the Cure Symposium: Triple-Negative Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22(3):874-82.
  21. Vallejos CS GH, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. Clinical breast cancer. 2010;10(4):294-300.
  22. Haque R AS, Inzhakova G, Shi J, Avila C, Polikoff J, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2012;21(10):1848-55.

23. Bennis S AF, Akasbi Y, Znati K, Joutei KA, El Mesbahi O, et al. Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study. *BMC research notes*. 2012;5:436.
24. Carey LA PC, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006;295(21):2492-502.
25. O'Brien KM CS, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(24):6100-10.
26. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2013;30(1):388.
27. Beca F, Santos R, Vieira D, Zeferino L, Dufloth R, Schmitt F. Primary relapse site pattern in women with triple-negative breast cancer. *Pathology, research and practice*. 2014;210(9):571-5.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology, Breast Cancer V.3. 2015. Disponible en: <http://www.nccn.org/>
29. Perú, INEN. Resolución Jefatural N°650-2013-J/INEN: Guías clínicas en base a la Guía del NCCN Cáncer de mama. Lima: INEN; 2013.
30. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Vina JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(3):206-15.
31. De Laurentiis M, Cianniello D, Caputo R, Stanzione B, Arpino G, Cinieri S, et al. Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives. *Cancer treatment reviews*. 2010;36 Suppl 3:S80-6.
32. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3469-76.
33. Li CY, Zhang S, Zhang XB, Wang P, Hou GF, Zhang J. Clinicopathological and prognostic characteristics of triple-negative breast cancer (TNBC) in Chinese patients: a retrospective study. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(6):3779-84.
34. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(7):1071-82.

35. Amirikia KC, Mills P, Bush J, Newman LA. Higher Population-Based Incidence Rates of Triple-Negative Breast Cancer Among Young African American Women: Implications for Breast Cancer Screening Recommendations. *Cancer*. 2011;117(12):2747-53.
36. Zaharia M, Gomez, H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4):649-56.
37. Mendoza-del Solar G, Cervantes-Pacheco F. Cáncer de mama triple negativo. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2014;27(2):75-78. .
38. Perou C, Sorlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747 - 52.
39. Ovcaricek T, Frkovic SG, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer - prognostic factors and survival. *Radiology and oncology*. 2011;45(1):46-52.
40. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(15):4429-34.
41. Alarcon-Rozas A, Cueva M, Galarreta J, Ramirez J, Torres J, Gonzales E, et al. Features of Recurrence of Triple Negative (TN) Non-Metastatic Breast Cancer (NMBC) Patients: A Single Institution Study. *Cancer research*. 2014;69(24 Supplement):2072.
42. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology*. 2012;23(suppl 6):vi7-vi12.
43. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, Spicer DV, Van Den Berg D, Bernstein L, et al. Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer in Patients With a BRCA1 Mutation: Results From a Population-Based Study of Young Women. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(33):4373-80.
44. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(1):307-14.
45. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-8.
46. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National

- Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007;110(4):876-84.
47. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2008;109(1):123-39.
  48. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cleland CM, Ryan CE, Weaver KR, et al. Comorbidities and Quality of Life among Breast Cancer Survivors: A Prospective Study. *Journal of personalized medicine*. 2015;5(3):229-42.
  49. Dehal A, Abbas A, Johna S. Comorbidity and outcomes after surgery among women with breast cancer: analysis of nationwide in-patient sample database. *Breast cancer research and treatment*. 2013;139(2):469-76.
  50. Land LH, Dalton SO, Jorgensen TL, Ewertz M. Comorbidity and survival after early breast cancer. A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(2):196-205.
  51. Braithwaite D, Moore DH, Satariano WA, Kwan ML, Hiatt RA, Kroenke C, et al. Prognostic impact of comorbidity among long-term breast cancer survivors: results from the LACE study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(7):1115-25.
  52. Edwards BK, Noone A-M, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2010, Featuring Prevalence of Comorbidity and Impact on Survival among Persons with Lung, Colorectal, Breast or Prostate Cancer. *Cancer*. 2014;120(9):1290-314.
  53. Qiu J, Xue X, Hu C, Xu H, Kou D, Li R, et al. Comparison of Clinicopathological Features and Prognosis in Triple-Negative and Non-Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Cancer*. 2016;7(2):167-73.
  54. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *International Journal of Women's Health*. 2012;4:511-20.
  55. Crabb SJ, Cheang MC, Leung S, Immonen T, Nielsen TO, Huntsman DD, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2008;8(3):249-56.
  56. Tan DS, Marchio C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast cancer research and treatment*. 2008;111(1):27-44.

57. Kusinska R, Potemski P, Jesionek-Kupnicka D, Kordek R. Immunohistochemical identification of basal-type cytokeratins in invasive ductal breast carcinoma--relation with grade, stage, estrogen receptor and HER2. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2005;56(3):107-10.
58. Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. *Annals of surgical treatment and research*. 2016;90(1):1-9.
59. Roychoudhuri R, Putcha V, Moller H. Cancer and laterality: a study of the five major paired organs (UK). *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(5):655-62.
60. Amer MH. Genetic factors and breast cancer laterality. *Cancer Management and Research*. 2014;6:191-203.
61. Abdollahi A, Etemadi M. Pathological Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer at Main Referral Teaching Hospital, April 2014 to April 2015, Tehran, Iran. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 2016;10(4):200-5.
62. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;19(2):264-71.
63. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006;49(1):22-34.
64. Chandra D, Suresh P, Sinha R, Azam S, Batra U, Talwar V, et al. Eight Year Survival Analysis of Patients with Triple Negative Breast Cancer in India. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2016;17(6):2995-9.
65. Pareja F, Geyer FC, Marchiò C, Burke KA, Weigelt B, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer: the importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. 2016;2:16036.
66. Gaopande V, Joshi S, Kulkarni M, Dwivedi S. A clinicopathologic study of triple negative breast cancer. *Journal of the Scientific Society*. 2015;42(1):12.
67. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-80.
68. Ishikawa Y, Horiguchi J, Toya H, Nakajima H, Hayashi M, Tagaya N, et al. Triple-negative breast cancer: histological subtypes and immunohistochemical and clinicopathological features. *Cancer science*. 2011;102(3):656-62.

69. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, Mathur D, Strom EA, McNeese MD, et al. Impact of Systemic Treatment on Local Control for Patients With Lymph Node–Negative Breast Cancer Treated With Breast-Conservation Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2240-6.
70. Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, Nichol A, Berrang T, Tyldesley S, et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):16-23.
71. van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJC, Poortmans PM, van de Poll-Franse LV, Vulto AJ, et al. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged  $\leq 40$  years. *Cancer*. 2007;109(10):1957-64.
72. Lertsithichai P, Sakulchairungreung B, Chirappapha P, Suvikapakornkul R, Wasuthit Y, Sukarayothin T, et al. Effect of young age, positive margins, and triple negative status on disease recurrence after breast conserving therapy. *Gland Surgery*. 2016;5(1):15-23.
73. Pilewskie M, Ho A, Orell E, Stempel M, Chen Y, Eaton A, et al. Effect of Margin Width on Local Recurrence in Triple Negative Breast Cancer Patients Treated with Breast-Conserving Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1209-14.
74. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. v.2.2017: Breast Cancer, 2017. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf).
75. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi7–23.
76. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(14):1507-15.
77. Keith D. Amos, Barbara Adamo, and Carey K. Anders, “Triple-Negative Breast Cancer: An Update on Neoadjuvant Clinical Trials,” *International Journal of Breast Cancer*, vol. 2012, Article ID 385978, 7 pages, 2012. doi:10.1155/2012/385978.
78. Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2010;17(3):173-6.

79. Steward LT, Gao F, Taylor MA, Margenthaler JA. Impact of radiation therapy on survival in patients with triple-negative breast cancer. *Oncology Letters*. 2014;7(2):548-52.
80. Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, et al. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. *Breast cancer research and treatment*. 2011;128(3):899-906.
81. O'Rorke MA, Murray LJ, Brand JS, Bhoo-Pathy N. The value of adjuvant radiotherapy on survival and recurrence in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 5507 patients. *Cancer treatment reviews*. 2016;47:12-21.
82. Bhoo-Pathy N, Verkooijen HM, Wong FY, Pignol JP, Kwong A, Tan EY, et al. Prognostic role of adjuvant radiotherapy in triple-negative breast cancer: A historical cohort study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;137(10):2504-12.
83. Bayoumi Y, AbdelSamie A, Abdelsaid A, Radwan A. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer: effect of type of surgery and adjuvant postoperative radiotherapy. *Breast Cancer : Targets and Therapy*. 2014;6:151-8.
84. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschenes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2852-8.
85. Dragun AE, Pan J, Rai SN, Kruse B, Jain D. Locoregional recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preliminary results of a single institution study. *American journal of clinical oncology*. 2011;34(3):231-7.
86. Wu X, Baig A, Kasymjanova G, Kafi K, Holcroft C, Mekouar H, et al. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus*. 2016;8(12):e924.
87. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(36):5652-7.
88. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-6.

89. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang M, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28.
90. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4701-8.
91. Muanza TM, Wu X, Kasymjanova G, Zhang S, Fan R, Mekouar H, et al. Does the Breast Cancer Molecular Subtype Affect the Post-Radiation Therapy Pattern of Recurrence? *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*.87(2):S218.
92. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115(2):423-8.
93. de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJ, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast cancer research and treatment*. 2010;119(1):119-26.
94. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;123(1):236-40.
95. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108-18.
96. Prasad S, Efird JT, James SE, Walker PR, Zagar TM, Biswas T. Failure patterns and survival outcomes in triple negative breast cancer (TNBC): a 15 year comparison of 448 non-Hispanic black and white women. *SpringerPlus*. 2016;5(1):756.
97. Steward L, Conant L, Gao F, Margenthaler JA. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2165-71.
98. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Medical oncology*. 2013;30(1):388.
99. Park HS, Kim S, Kim K, Yoo H, Chae BJ, Bae JS, et al. Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:4.

100. Konigsberg R, Pfeiler G, Klement T, Hammerschmid N, Brunner A, Zeillinger R, et al. Tumor characteristics and recurrence patterns in triple negative breast cancer: a comparison between younger (<65) and elderly (>=65) patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(16):2962-8.
101. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph Node–Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(25):3083-90.
102. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7.
103. Saha A, Chattopadhyay S, Azam M, Sur PK. Clinical outcome and pattern of recurrence in patients with triple negative breast cancer as compared with non-triple negative breast cancer group. *Clin Cancer Investig J* 2012;1:201-5.
104. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13.
105. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(4):307-16.
106. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2017;161(2):279-87.
107. Hudis CA, Gianni L. Triple-Negative Breast Cancer: An Unmet Medical Need. *The Oncologist*. 2011;16(suppl 1):1-11.
108. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
109. Stankov A, Bargallo-Rocha JE, Silvio A, #xd1, amendys-Silva, Ramirez MT, et al. Prognostic Factors and Recurrence in Breast Cancer: Experience at the National Cancer Institute of Mexico. *ISRN Oncology*. 2012;2012:7.
110. Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, Cserni G, Van de Steene J, Tai P, et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2004;6(6):R680.
111. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63.

112. Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, Aomatsu N, Ikeda K, Ogawa Y, et al. Advantages of adjuvant chemotherapy for patients with triple-negative breast cancer at Stage II: usefulness of prognostic markers E-cadherin and Ki67. *Breast cancer research : BCR*. 2011;13(6):R122-R.
113. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1168-76.
114. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, et al. HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(15):1496-506.
115. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123(1):149-57.
116. Stover DG, Bell CF, Tolaney SM. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy considerations for triple-negative breast cancer. *AJHO* 2016; 12: 6–12.
117. Joensuu H, Gligorov J. Adjuvant treatments for triple-negative breast cancers. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 6:vi40-5.
118. Clifton K, Gutierrez Barrera A, Ma J, Bassett RL, Litton JK, Arun B. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in early stage triple negative breast cancer (TNBC) comparison of outcomes in both BRCA positive and BRCA negative patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):576-.
119. Steponaviciene L, Lachej-Mikeroviene N, Smailyte G, Aleknavicius E, Meskauskas R, Didziapetriene J. Triple negative breast cancer: adjuvant chemotherapy effect on survival. *Advances in medical sciences*. 2011;56(2):285-90.
120. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):e148-60.
121. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *The Lancet Oncology*. 2007;8(12):1101-15.
122. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node–positive breast cancer. *Jama*. 2005;293(9):1073-81.

123. Weiss A, Noorbakhsh A, Tokin C, Chang D, Blair SL. Hormone receptor-negative breast cancer: undertreatment of patients over 80. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3274-8.
124. Joerger M, Thurlimann B, Savidan A, Frick H, Rageth C, Lutolf U, et al. Treatment of breast cancer in the elderly: a prospective, population-based Swiss study. *Journal of geriatric oncology.* 2013;4(1):39-47.

## VII. ANEXOS

### 1.1. Anexo 1. Casos nuevos de cáncer en el INEN, periodo 2000-2010 (ambos sexos)

NM primario	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total 2000-2010
Cuello uterino	1319	1360	1402	1337	1379	1358	1532	1499	1620	1593	1562	15961
Mama	1029	1011	1020	1011	1024	1033	1163	1110	1109	1192	1228	11930
Estómago	561	609	615	564	633	626	676	712	754	800	799	7349
Linfoma no Hodgkin	456	441	477	449	506	530	555	530	512	532	548	5536
Próstata	263	306	310	351	365	436	473	534	509	510	505	4562
Piel (no melanoma)	348	308	341	332	359	407	395	391	389	451	450	4171
Pulmón	333	308	329	345	365	377	405	318	456	442	408	4086
Tiroides	241	212	227	265	299	286	286	265	304	300	353	3038
Leucemia linfoide	247	274	276	272	281	292	320	314	323	310	293	3202
Cavidad oral	156	168	206	190	243	230	228	248	243	221	271	2404
Colon	144	128	168	178	170	192	225	220	224	254	297	2200

**1.2. Anexo 2. Estadificación del cáncer de mama según AJCC. Tumor primario (T).**

**Tumor primario**

Estadía	Clínica
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.*
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque aún se debería señalar la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide $> 10$ mm, pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).c
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos: T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

### 1.3. Anexo 3. Estadificación del cáncer de mama según AJCC. Ganglios linfáticos regionales (pN)

Estadíaaje	Clínica
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis ipsilateral movable de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares.
N2	Metástasis ipsilateral de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares clínicamente fijos o apelmazados.
	○ Metástasis en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis en los ganglios linfáticos axilares clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II.
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infra claviculares ipsilaterales (grado III axilar) con compromiso de los ganglios linfáticos axilares de grado I, II o sin este.
	○
	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales internos detectada clínicamente con metástasis manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II.
	○
	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con compromiso axilar o mamario interno de ganglios linfáticos o sin este.
N3a	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infra claviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares.
N3c	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

#### 1.4. Anexo 4. Estratificación del cáncer de mama según AJCC. Ganglios linfáticos regionales (pN) patológicos

Estadíaaje	Clínica
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa o ausencia de esta para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional en los ganglios linfáticos regionales, CTA negativas.
pN0(i+)	Células malignas en uno o varios ganglios linfáticos regionales ≤0.2 mm (detectadas mediante H&E o IHQ, incluso CTA).
pN0(mol-)	Histológicamente, no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se detectó metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante pruebas histológicas o IHQ.
pN1	Micrometástasis.
	○
	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios mamarios internos con metástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1mi	Micrometástasis (>0,2 mm o >200 células, pero ninguna >2,0 mm).
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2,0 mm.
pN1b	Metástasis en los ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.

pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN3	Metástasis en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en los ganglios linfáticos infra claviculares (grado III axilar).
	○
	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en presencia de $\geq 1$ ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	○
pN3a	Metástasis en $>3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
	○
	Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
	○
pN3b	Metástasis en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm).
	○
pN3c	Metástasis en los ganglios infra claviculares (ganglio axilar de grado III).
	○
	Metástasis en $>3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectada clínicamente en presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de $\geq 1$ ganglio linfático axilar positivo.
pN3b	○
	Metástasis en $>3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

### 1.5. Anexo 5. Estadificación del cáncer de mama según AJCC. Metástasis a distancia (M)

Estadía	Clínica
<b>M0</b>	No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia.
<b>cM0(i+)</b>	No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares que no son regionales de $\leq 0.2$ mm en pacientes sin signos ni síntomas de metástasis.
<b>M1</b>	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que es $> 0,2$ mm.

### 1.6. Anexo 6. Estadificación del cáncer de mama según AJCC. Estadios

Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1b	N0	M0
<b>IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1b	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0	N1c	M0
	T1b	N1c	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

### 1.7. Anexo 7. Tabla de Operacionalización de Variables

Variables exógenas	Definición conceptual	Definición operativa	Dimensiones	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente de información
Edad	Tiempo transcurrido en años, meses y días desde la fecha de nacimiento al presente.	Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de último seguimiento	≤35 años	Cuantitativa	De intervalo	Historia clínica
			36-64 años			
			≥ 65 años			
Estado nutricional	De acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC), el valor obtenido en la división del peso en kilogramos entre la altura en metros elevado al cuadrado.	IMC < 30	IMC < 30	Cuantitativa	Dicotómica	Historia clínica
		IMC ≥ 30	IMC ≥ 30			
Estado menopáusico	Cese permanente de la menstruación con declinación de estrógenos por pérdida de función folicular	Premenopáusica	Premenopáusica	Categórica	Nominal	Historia clínica
		Postmenopáusica	Postmenopáusica			
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades, además de cáncer de mama.	Referencia o reporte en la historia clínica del paciente de presentar, previo a la cirugía, alguna enfermedad o dolencia por la cual reciba seguimiento, tratamiento y/o terapia.	Si	Categórica	Nominal	Historia clínica
			No			
Compromiso ganglionar	Grado de diseminación a los ganglios linfáticos cercanos	0 ganglios	0 ganglios	Cuantitativa	De intervalo	Historia clínica
		1-3 ganglios	1-3 ganglios			
		>3 ganglios	>3 ganglios			
Tamaño tumoral	Tamaño o extensión del tumor primario	≤ 2 cm	≤ 2 cm	Cuantitativa	De intervalo	Historia clínica
		>2 – 5 cm	>2 – 5 cm			
		>5 cm	>5 cm			

Estadio AJCC	Combinación de TNM correspondiente a uno de los 4 estadios posibles	I	I	Categórica	Ordinal	Historia clínica
		II	II			
		IIIA	IIIA			
Lateralidad	Localización del tumor primario	Derecha	Derecha	Categórica	Nominal	Historia clínica
		Izquierda	Izquierda			
Grado histológico	Valoración anatómo-patológica del tumor que considera el índice mitótico, diferenciación y pleomorfismo	Grado I	Grado I	Categórica	Ordinal	Historia clínica
		Grado II	Grado II			
		Grado III	Grado III			
		No determinado	No determinado			
Permeación vascular	Vascularización del tumor primario	Positivo	Positivo	Categórica	Nominal	Historia clínica
		Negativo	Negativo			
Subtipos histológicos	Clasificación anatómo-patológica de la biopsia obtenida	Carcinoma ductal invasivo	Carcinoma ductal invasivo	Categórica	Nominal	Historia clínica
		Carcinoma lobulillar invasivo	Carcinoma lobulillar invasivo			
		Carcinoma metaplásico	Carcinoma metaplásico			
		Carcinoma mioepitelial	Carcinoma mioepitelial			
		Carcinoma neuroendocrino	Carcinoma neuroendocrino			
		Carcinoma apocrino	Carcinoma apocrino			
		Carcinoma medular	Carcinoma medular			
		Carcinoma secretor mamario	Carcinoma secretor mamario			
		Carcinoma adenoide quístico	Carcinoma adenoide quístico			
		Carcinoma metaplásico	Carcinoma metaplásico			
Tipo de Cirugía	Tipo de cirugía utilizado en el paciente dependiendo del tamaño, localización y extensión del tumor	Conservadora	Conservadora	Categórica	Nominal	Historia clínica
		Mastectomía radical	Mastectomía radical			
Disección axilar	Técnica estándar en el manejo quirúrgico del cáncer de mama donde se resecan los diferentes niveles de ganglios dependiendo del tamaño tumoral, grado histológico y presencia de invasión linfovascular	Disección de niveles de ganglios por decisión multidisciplinaria del manejo individual del paciente	Si	Categórica	Nominal	Historia clínica
			No			

Márgenes quirúrgicos	Distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada	Reporte de anatomía patológica en donde indica el margen quirúrgico de la pieza anatómica	Positivos	Categoría	Nominal	Historia clínica
			Negativos			
Tratamiento adyuvante con quimioterapia	Modalidad terapéutica sistémica más empleada en el tratamiento de cáncer que engloba una gran variedad de fármacos administrados en ciclos luego de la cirugía que pretenden reducir el riesgo de recaída de la enfermedad y, por tanto, aumentar la supervivencia y el índice de curación	Fármacos antineoplásicos (doxorrubicina + ciclofosfamida x 4, paclitaxel x 12) administrados luego de la cirugía para reducir el riesgo de recaída, aumentar la supervivencia e índice de curación	Si	Categoría	Nominal	Historia clínica
			No			
Tratamiento adyuvante con radioterapia	Terapia local a base de radiaciones ionizantes administrada luego de la cirugía en pequeñas dosis en los pacientes que tienen un alto riesgo de recurrencia	Terapia a base de radiación ionizante a la cual fueron sometidos los pacientes luego de la cirugía	Si	Categoría	Nominal	Historia clínica
			No			
Variables endógenas	Definición conceptual	Definición operativa	Valores finales	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente de información
Recurrencia loco-regional	Paciente en el cual el cáncer ha vuelto a aparecer en la misma área general, ganglios linfáticos u otros tejidos cercanos al sitio original del cáncer después de un período en el cual éste no se podía detectar	Paciente en cual se diagnosticó mediante pruebas de imágenes y confirmación por biopsia la recurrencia loco-regional de cáncer durante su seguimiento	Si	Categoría	Nominal	Historia clínica
			No			
Recurrencia a distancia	Paciente en el cual el cáncer ha vuelto a aparecer y se ha diseminado a otras partes del cuerpo después	Paciente en cual se diagnosticó mediante pruebas de imágenes y confirmación por biopsia la recurrencia a	Si	Categoría	Nominal	Historia clínica
			No			

	de un periodo en el cual éste no se podía detectar	distancia de cáncer durante su seguimiento				
Muerte	Cesación o término de la vida	Paciente fallecido luego de ser sometido a cirugía como tratamiento inicial	Sí	Categoría	Nominal	Historia clínica, RENIEC
			No			

## 1.8. Anexo 8. Carta de Conformidad de Tesis

**INFORME A LA DIRECCIÓN ACADEMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
SOBRE CONFORMIDAD A LA CULMINACIÓN DE LA TESIS**

Lima, 18 de Enero de 2018

Señor Doctor  
Alejandro Bermúdez García  
Director Académico de la Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Científica del Sur  
Presente.-

De mi consideración:

Es muy grato dirigirme a usted para hacer de su conocimiento que la Tesis titulada **“CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: FACTORES PRONÓSTICOS DE RECURRENCIA LOCO-REGIONAL, A DISTANCIA Y DE MORTALIDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COMO TRATAMIENTO INICIAL”**, cuyo autor es el Bachiller **Gabriel Antonio De La Cruz Kú** con Código 100003985, de la Carrera de Medicina Humana, ha sido concluida satisfactoriamente; luego de las revisiones de los miembros del Comité de Evaluación de Proyectos y Tesis de la Escuela de Medicina; efectuadas las correcciones pertinentes en lo temático y metodológico y contando con la aprobación de su asesor en dichos campos Dr. Hugo Fuentes Rivera, Médico Oncólogo, se encuentra apta para seguir el trámite correspondiente a la obtención del Título de Médico Cirujano, para lo cual deberá ser sustentada públicamente ante Jurado Examinador. Agradeceré se digne conformar dicho Jurado y fijar la fecha de sustentación.

Es propicia la ocasión para expresarle mi estima y consideración personal.

Atentamente,

Mg. Luis E. Medrano  
Comité de Evaluación de Proyectos y Tesis  
Carrera de Medicina Humana  
FCCS-CMH

**1.9. Anexo 9. Carta de Aprobación de investigación para tesis por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



“AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU”

Surquillo, 01 de Julio del 2016

CARTA N° 047 -2016-CRP-DI-DICON/INEN

Sr  
Gabriel Antonio de la Cruz Ku  
Investigadora Principal  
Presente.

De nuestra consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN, ha revisado y aprueba el trabajo de Investigación Titulado: “Cancer de mama triple negativo: factores pronósticos de recurrencia loco regional, a distancia y de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía como tratamiento inicial” INEN 16-46.

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances del dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta Oficina.

Esperando la respuesta para la respectiva aprobación, quedamos de Usted.

Atentamente,

*[Signature]*  
Dr. Vásquez Chávez  
Presidente de Comité Revisor

*[Signature]*  
Dr. Odorico Belsuzarri Padilla  
Miembro de Comité Revisor

*[Signature]*  
Dr. Sandro Casavilca Zambrano  
Miembro de Comité Revisor

*[Signature]*  
Dr. José Carlos Gutiérrez Lazarte  
Miembro de Comité Revisor

*[Signature]*  
Dra. Marga López Contreras  
Miembro de Comité Revisor

